

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie  
der Philipps-Universität Marburg/Lahn  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose  
Abteilung für Klinische Nuklearmedizin  
Direktor: Prof. Dr. T. M. Behr

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum  
Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

---

**Validierung der Myokardperfusionsszintigraphie  
mit 99m-Technetium-Tetrofosmin  
mit Hilfe von ROC-Analysen  
im Rahmen des Qualitätsmanagements  
der Klinik für Nuklearmedizin**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von  
**Philipp Hofmann**  
aus Kassel

Marburg, 2006

---

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am  
30.11.2006.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Maisch  
Referent: PD Dr. Helmut Höffken  
1. Korreferent: Prof. Dr. Jürgen Schäfer

# Inhaltsverzeichnis

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Einleitung.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Literaturbesprechung .....</b>  | <b>2</b>  |
| 2.1       | Die Koronare Herzkrankheit.....  | 2         |
| 2.2       | Grundprinzip der Myokardszintigraphie und ihre Indikationen.....   | 9         |
| 2.3       | Ischämieprovokation .....  | 11        |
| 2.3.1     | Ergometrie .....   | 11        |
| 2.3.2     | Pharmakologische Belastung.....  | 11        |
| 2.3.3     | Kontraindikationen für die Belastung .....   | 12        |
| 2.4       | Radiopharmaka.....   | 13        |
| 2.4.1     | <sup>201</sup> -Thallium .....   | 13        |
| 2.4.2     | <sup>99m</sup> -Tc-Sestamibi.....  | 14        |
| 2.4.3     | <sup>99m</sup> -Tc-Tetrofosmin.....  | 14        |
| 2.5       | Untersuchungstechnik.....  | 19        |
| 2.5.1     | SPECT mit der Gammakamera .....  | 19        |
| 2.5.2     | Datenakquisition .....   | 19        |
| 2.5.3     | Datenverarbeitung .....  | 20        |
| 2.5.4     | Eingesetzte technische Geräte, Literaturübersicht.....   | 20        |
| 2.5.5     | Befundung der Aufnahmen .....  | 23        |
| 2.5.6     | Beurteilung der Myokardszintigramme.....   | 24        |
| 2.5.7     | Artefakte, falsch positive und falsch negative Befunde .....   | 26        |
| 2.6       | <sup>99m</sup> -Tc-Tetrofosmin im Vergleich zu <sup>201</sup> -Tl- bzw. <sup>99m</sup> -Tc-Sestamibi-<br>Protokollen ..... | 27        |
| 2.6.1     | Vergleich mit <sup>201</sup> Thallium.....   | 27        |
| 2.6.2     | Vergleich mit <sup>99m</sup> Tc-Sestamibi.....   | 29        |
| 2.7       | Statistische Auswertung.....   | 29        |
| 2.8       | Receiver-Operator-Characeristics.....  | 31        |
| <b>3.</b> | <b>Methode .....</b>   | <b>34</b> |
| 3.1       | Untersuchung, Datenakquisition und digitale Verarbeitung.....  | 34        |
| 3.1.1     | Vorbereitung der Patienten .....   | 34        |
| 3.1.2     | Ergometrie .....   | 34        |
| 3.1.3     | Ausreichende Belastung .....   | 35        |
| 3.1.4     | Untersuchungsprotokoll .....   | 35        |
| 3.1.5     | Datenakquisition und digitale Verarbeitung.....  | 36        |
| 3.2       | Validierung .....  | 45        |
| 3.2.1     | Angiographie als Referenzmethode.....  | 45        |
| 3.2.2     | Versorgungstyp.....  | 48        |
| 3.2.3     | ROC-Analyse .....  | 48        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>4.</b> | <b>Patienten.....</b>   | <b>51</b> |
| 4.1       | Patientenkollektiv .....  | 51        |
| 4.1.1     | Altersstruktur.....   | 51        |
| 4.1.2     | Klinische Befunde und Begleiterkrankungen.....  | 51        |
| 4.1.3     | Belastung der Patienten.....  | 52        |
| 4.1.4     | Ergebnisse der Koronarangiographie .....  | 54        |
| 4.2       | Die zur Validierung herangezogenen Daten herzgesunder Patienten                               | 58        |
| <b>5.</b> | <b>Ergebnisse.....</b>  | <b>59</b> |
| 5.1       | Normalwerte.....  | 59        |
| 5.2       | Quantitative Beurteilung der Myokardszintigramme.....   | 61        |
| 5.2.1     | Haupt- und Nebenäste.....   | 62        |
| 5.2.2     | Hauptäste .....   | 65        |
| 5.2.3     | Beurteilung unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation.....                                 | 69        |
| <b>6.</b> | <b>Diskussion .....</b>   | <b>73</b> |
| 6.1       | Das Quantifizierungsprogramm.....   | 74        |
| 6.2       | Validierung der entwickelten Methode .....  | 74        |
| 6.3       | Sensitivität und Spezifität der Diagnose einer Koronaren Herzkrankheit .....                  | 75        |
| 6.4       | Befundung der Szintigramme.....   | 76        |
| 6.5       | Beurteilung der Myokardszintigramme unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation .....        | 83        |
| 6.6       | Vergleich der Myokardszintigraphie mit <sup>201</sup> Tl und <sup>99m</sup> Tc-Sestamibi .... | 92        |
| <b>7.</b> | <b>Zusammenfassung .....</b>  | <b>96</b> |
| <b>8.</b> | <b>Literatur .....</b>  | <b>98</b> |

## 1. Einleitung

Anfang der 1990er Jahre lösten mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierte Tracer das Mitte der 1970er Jahre in die nicht-invasive Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit eingeführte Kalium-Analogon  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid ab. Bis dahin war  $^{201}\text{Tl}$  der einzige myokardaffine Perfusionsmarker in der Nuklearmedizin. Bei diesem stellten sich aber suboptimale Bildgebungseigenschaften wie lange Halbwertszeit, niedrige Gammaenergie und hierdurch bedingt hohe Strahlenabsorption im Gewebe sowie schlechte Verfügbarkeit und erhöhte Strahlenexposition heraus.

Mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierte Radiopharmaka wie  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi und  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin erwiesen sich als besonders vorteilhaft. Dazu gehören neben der besseren Zählstatistik wegen höherer Gamma-Energie auch die höhere räumliche Bildauflösung (Zimmermann et al. 2002). Vor allem sind die logistischen Vorteile durch ständige Verfügbarkeit des  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin zu betonen.

In der vorliegenden Arbeit sollen Myokardszintigraphien mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin im Vergleich mit dem Goldstandard der Koronarangiographie als Außenkriterium untersucht werden.  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin wird seit mehreren Jahren in der klinischen Routine in der Abteilung für klinische Nuklearmedizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. T. M. Behr) eingesetzt, die mit diesem Radiopharmakon erhobenen Befunde wurden aber bisher nicht validiert. In diesem Zusammenhang wird ebenfalls eine Validierung des Computerprogrammes MyoSpect® durchgeführt. Zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität wurden ROC-Analysen eingesetzt, die es ermöglichen, bestmögliche Trennschwellen zu bestimmen.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen dienen dazu, Referenzwerte für die Befundung der mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin aufgenommenen Myokardszintigramme zu ermitteln. Hierbei wurde darauf geachtet, dass Sensitivität und Spezifität möglichst gleich sind. Dadurch werden sowohl der Fehler erster Art wie auch der Fehler zweiter Art minimiert. Somit sind die Ergebnisse dieser Arbeit ein wesentlicher Beitrag im Qualitätsmanagement der Myokardszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin.

## **2. Literaturbesprechung**

### **2.1 Die Koronare Herzkrankheit**

Die Koronare Herzkrankheit ist durch eine Koronarinsuffizienz, d. h. ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot gekennzeichnet.

Der koronare Blutfluss wird unter physiologischen Bedingungen durch verschiedene Faktoren beeinflusst: Dazu zählen der Aortendruck (afterload), extravaskuläre Kompression auf die Koronarien, diastolischer Kammerdruck und der myokardiale Sauerstoffbedarf.

Unter körperlicher Belastung tritt eine Dilatation der Arteriolenwand auf. Dadurch nimmt der Widerstand in den Gefäßen ab und es kommt zu einem erhöhten Blutfluss im Herzen. Durch diese Koronarreserve wird ein ausreichendes Blutangebot für das Herz in Belastungssituationen sichergestellt. Sie ist definiert als Quotient von Koronardurchblutung bei maximaler Dilatation zur Koronardurchblutung in Ruhe. Beim gesunden Probanden beträgt sie 400 bis 500 Prozent. Daher zeigt sich eine Krankheitssymptomatik auch bei größeren Innenwandschäden mit Einengungen der Gefäße von bis zu zwei Dritteln oftmals erst unter Belastung.

Der Sauerstoffbedarf wird durch die Kontraktilität und die Herzfrequenz bestimmt. Unter maximaler Belastung steigt die Koronardurchblutung auf das Vier- bis Fünffache an, weil bereits in Ruhe ca. 96 Prozent des Sauerstoffs aus dem Blut extrahiert werden (Classen et al. 2004). Durch Autoregulation bleibt der Blutfluss bei stabiler linksventrikulärer Hämodynamik und gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch konstant (Strauer 1977).

An der Entstehung der Koronaren Herzkrankheit sind vasale Hauptfaktoren beteiligt, wozu Makroangiopathie in 95 Prozent der Fälle und Mikroangiopathie

(small vessel disease) ohne Stenosen der großen epikardialen Koronararterien gehören (Leps 2003). Dies wird durch arteriosklerotischen Einengung oder Verschluss von Herzkranzgefäßen verursacht, so dass der Blutdurchfluss distal der Stenose abnimmt und es folglich zu einer Minderperfusion kommt. Bei einem stenosierten Gefäß kann die Zunahme der myokardialen Komponente des Koronarwiderstandes nicht durch eine Dilatation des Gefäßes kompensiert werden. Infolge dessen kommt es zu einer lokal eingeschränkten Beweglichkeit und zu weiterer Mehrbelastung des linken Ventrikels. Dadurch nimmt der Koronarwiderstand weiter zu und die Blutperfusion ab. Dies führt weiter zu einer verminderten Kontraktilität und somit zu einem Circulus vitiosus (Lohr 2001).

Ferner gelten Koronararterienspasmen (Prinzmetal-Angina-pectoris) und Koronaritis als Verursacher einer myokardialen Ischämie.

Weitere Ursachen einer verminderten Myokardperfusion sind Herzhypertrophie, Myokardfibrosierung, Kontraktionsinsuffizienz bzw. Ventrikeldilatation, Myokarditis oder Perikarditis. Hierbei nimmt die myokardiale Komponente des Koronarwiderstandes zu, so dass folglich ein gestörter Kontraktions- bzw. Relaxationsmechanismus auftreten kann.

Klappenvitien, besonders Veränderungen an der Aortenklappe, vermindern die Koronardurchblutung durch einen erniedrigten arteriellen Druck und erhöhten intramuralen Widerstand bedingt durch Hypertrophie.

Weitere Ursachen für Koronarinsuffizienz sind Hypertonie und Tachykardie, weil bei erhöhter Herzfrequenz die Dauer der Diastole und damit die Bluteinstromzeit in die Koronarien abnimmt.

Zu den extrakoronaren Ursachen myokardialer Minderperfusion, die zu sekundärer Koronarinsuffizienz führen, werden Erkrankungen gerechnet, die zu erhöhtem Sauerstoff-Bedarf (wie Fieber, Hyperthyreose und körperliche Arbeit) oder zu erniedrigtem O<sub>2</sub>-Angebot führen (z. B. Anämie, Lungenerkrankungen, Aufenthalt in großen Höhen, erhöhte Blutviskosität oder Kohlenmonoxidvergiftung).

Entsprechend der Querschnittsverminderung lassen sich vier Schweregrade von Koronarstenosen unterscheiden:

|           |                 |
|-----------|-----------------|
| Grad I:   | 25 – 49 Prozent |
| Grad II:  | 50 – 74 Prozent |
| Grad III: | 75 – 99 Prozent |
| Grad IV:  | 100 Prozent.    |

Eine Einengung des Gefäßvolumens von mehr als 75 Prozent wird als kritische Stenose bezeichnet, bei Grad IV liegt ein kompletter Verschluss des Koronargefäßes vor.

Bei mittelgradigen Stenosen dilatieren die Arteriolen kompensatorisch auch in Ruhe, so dass trotzdem ein ausreichender Blutfluss, selbst bis zu einem Stenosegrad von 85 bis 90 Prozent (Kaul 2001), sichergestellt werden kann. Bei höhergradigen Stenosen und dem Fehlen kompensatorisch wirkender Kollateralen ist die Koronarreserve erschöpft, und es resultiert eine belastungsabhängige Angina pectoris, die eine Ischämie in den abhängigen Myokardarealen zur Folge haben kann.

Folgende Risikofaktoren liegen bei Patienten mit einer Koronaren Herzkrankheit häufiger vor als bei Gesunden:

- Fettstoffwechselstörung, insbesondere LDL-Erhöhung bei gleichzeitig niedrigem HDL
- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom
- Nikotinabusus.

Hinzu kommen weitere Risikofaktoren, die zum Teil (Alter, Geschlecht, familiäre Belastung) nicht beeinflussbar sind:

- Übergewicht und Bewegungsmangel



- Hyperfibrinogenämie (> 300mg/dL)
- Hyperhomocystinämie
- erhöhte Werte an Lipoprotein (a)
- Antiphospholipid-Antikörper
- genetische t-PA-Defekte
- Dysstress bzw. Typ-A-Persönlichkeitsstruktur mit Aggressivität, Hektik und Ehrgeiz.

Manifestationen der Koronaren Herzkrankheit sind die asymptomatische Form im Sinne einer stummen Ischämie oder die symptomatische Ausprägung mit pectanginösen Beschwerden, Herzinfarkt, ischämischer Herzmuskelschädigung und plötzlichem Herztod. Als Erstmanifestation der Koronaren Herzkrankheit findet sich in 55 Prozent der Fälle Angina pectoris, in 25 Prozent der Myokardinfarkt und in 20 Prozent der plötzliche Herztod (Niederstadt et al. 2003).

Unter pectanginösen Beschwerden wird ein Sekunden bis wenige Minuten dauernder Schmerz verstanden, der typischerweise retrosternal lokalisiert ist und in den linken Arm ausstrahlen kann. Nach Ruhigstellung und Nitroglycerin-Gabe kann ein rasches Nachlassen beobachtet werden.

Durch nicht-medikamentöse und medikamentöse Maßnahmen können die oben genannten Risikofaktoren beeinflusst werden, so dass die Koronarsklerose gestoppt oder zumindest teilweise reduziert werden kann.

Therapeutisch kommen in Frage (John-Leps 2003):

1. Therapie der Angina pectoris auslösenden Ursachen,
2. Therapie der Grunderkrankung (z. B. Diät bei Arteriosklerose),
3. Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und Verbesserung der koronaren Durchblutung mittels medikamentöser Therapie oder chirurgischer Intervention (ACVB) und
4. Therapie und Vermeidung von Komplikationen (Arrhythmien, Herzinsuffizienz).

Diagnostisch werden neben der Anamnese, Ruhe- und Belastungs-EKG, evtl. Langzeit-EKG, Stressecho, Nuklearuntersuchungen und auch ggf. weitere interventionelle diagnostische Verfahren wie Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und Stent-Implantation sowie die Koronarangiographie eingesetzt.

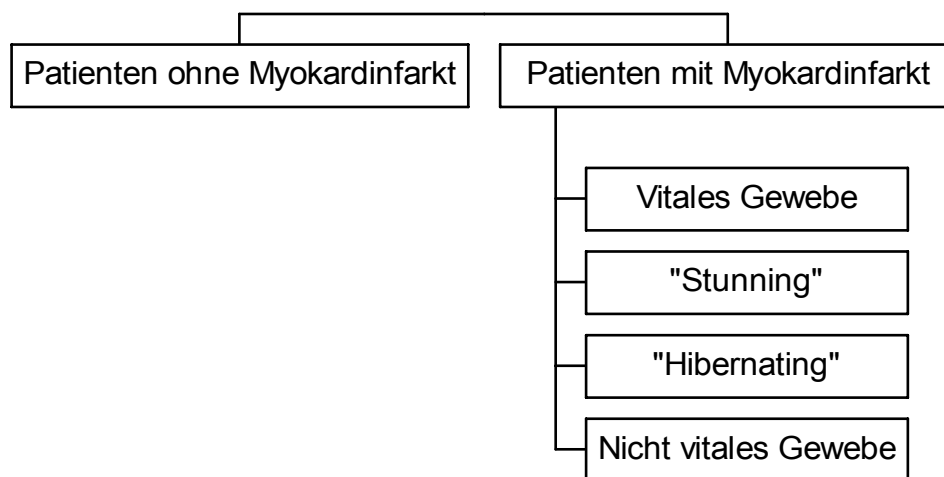
Zu den nuklearmedizinischen Untersuchungen zählt die Myokardszintigraphie. Dabei kann der Arzt anhand von Vergleichen der Szintigraphien unter Belastung und in Ruhe pathologische Veränderungen der Blutversorgung feststellen. Es wird zwischen vitalem Myokard und nicht perfundierten Arealen (Narben) ohne Aufnahme von radioaktiven Tracern, besonders unter Belastung, differenziert.

Eine Perfusionsstörung hat je nach Schweregrad und Dauer für die Myokardzelle folgende mögliche Konsequenzen (siehe auch Abb. 2.1; Vliegen et al. 2000):

1. „Stunning“ führt zu einer reduzierten linksventrikulären Funktion, die in einer akuten, aber nur temporär auftretenden Ischämie durch eine Koronararterienstenose begründet ist (Braunwald et al. 1982, Rahimtoola 1989). In einer klinischen Situation ist dies nach einer Thrombolyse oder nach einem Herzinfarkt typisch. Letzte Anzeichen von „Stunning“ können bis wenige Tage oder auch acht Wochen nach der Revaskularisierung sichtbar bleiben (Schulman et al. 1993). Auch nach einer Belastung des Herzens kann bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung dieser Effekt bis zu eine Stunde persistieren (Paul et al. 1999). Ferner ist „Stunning“ im Zusammenhang mit instabiler Angina pectoris, Koronarangioplastie und pharmakologischer Belastung berichtet worden. Im letzt genannten Fall ist vor allem das „Steal-Phänomen“ von Bedeutung, wobei der Blutfluss in gesunde Muskelbezirke unter Einfluss von Koronardilatoren erhöht wird, während in den ischämischen Bereichen eine weitere Vasodilatation nicht mehr möglich ist. Somit werden die ischämischen Gebiete nun relativ gesehen weniger durchblutet (Küttler 1996).

2. „Hibernating“ ist Folge einer chronischen Ischämie, bedingt durch eine hochgradige Stenose, und hat den Verlust von Teilen der linksventrikulären Funktion zur Folge (Rahimtoola 1989). Hierbei reicht die Perfusion für das Überleben der stoffwechselaktiven, jedoch minderperfundierte Myozyten aus, nicht aber für die Funktionserhaltung (Jadyar et al. 1999). Ischämische Myokardareale zeigen reduzierten oder durch anaerobe Glykolyse sogar gesteigerten Glukosemetabolismus. Die Myokardkontraktilität wird vermindert, die Herzmuskelzellen bleiben aber vital, d. h. sie verfallen, wörtlich übersetzt, in Winterschlaf. Es wird auch von winterschlafendem Myokard gesprochen.
3. Nekrose bedeutet eine irreversible Schädigung des Myokards, d. h. Narbe.

Laut Bavelaar-Croon et al. (2001) ist eine eindeutige Zuordnung zu den unterschiedlichen Zuständen nicht immer möglich. Deshalb lässt die Forschergruppe auch eine Einteilung der Patienten in mehrere Kategorien zu.



*Abb. 2.1: Mögliche Einteilung der Patienten nach ihrem Zustand ihrer Myozyten (variiert nach Bavelaar-Croon et al. 2001)*

Eine verminderte linksventrikuläre Funktion kann also Folge einer *reversiblen* Schädigung sein, die (bei den unter Punkt 1 und 2 genannten Formen) möglicherweise durch Revaskularisierung behoben wird, um die Herzkontraktilität wieder zu erhöhen. Wird die PTCA z. B. bei hibernierenden Muskelzellen hin-

ausgezögert, gehen die Zellen zugrunde (Matsunari et al. 2002). Deshalb ist eine schnelle Diagnosestellung notwendig.

Zur Abschätzung des Flusses in einem zylindrischen Gefäß dient das Hagen-Poiseuille-Gesetz. In einem starren Rohr sind bei laminarer Strömung, d. h. einer Strömung, bei der sich alle Flüssigkeitsteilchen parallel zur Gefäßachse bewegen, die Schichten gleicher Geschwindigkeit konzentrisch angeordnet. Die Flüssigkeitsteilchen am Rand haften an der Wand, so dass die Geschwindigkeit in diesem Bereich am kleinsten ist, zur Mitte des Rohres hingegen zunimmt.

Mit Hilfe des Newton-Reibungsgesetzes lässt sich für solch eine Strömung in einem starren zylindrischen Rohr eine Beziehung zwischen der Flussstärke und den sie bestimmenden Parametern herleiten:

$$I = \frac{r_i^4 \pi \Delta P}{8\eta l}$$

wobei  $\Delta P$  die Druckdifferenz,  $\eta$  die Viskosität der Flüssigkeit,  $r_i$  der Innenradius und  $l$  die Länge des Rohres darstellen.

In den Gefäßen herrscht nun aber nicht eine stationäre, d. h. zeitlich konstante, Strömung sondern eine pulsierende. Der Strömungswiderstand ist größer als der Wert, der sich aus dem Hagen-Poiseuille-Gesetz ergibt. Dies wird dadurch ergänzt, dass es aufgrund der zahlreichen Aufzweigungen des Gefäßbaums, z. B. bei den Herzkranzgefäßen, zu einer turbulenten Vermischung der Flüssigkeitsteilchen kommt. Diese bewegen sich dann nicht nur parallel, sondern auch quer zur Gefäßachse.

Trotz dieser Einschränkungen ist das Hagen-Poiseuille-Gesetz für eine Abschätzung in der Kreislaufphysiologie von wesentlicher Bedeutung. Aus ihm lässt sich ableiten, dass sich die Flussstärke bzw. der Strömungswiderstand direkt bzw. umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Gefäßradius ändert. Dies stellt die Erklärung dafür dar, dass der Strömungswiderstand des Kreislaufes größtenteils im Bereich der Arteriolen und Kapillaren lokalisiert ist und dass bereits kleine Verringerungen des Gefäßdurchmessers, wie sie bei Arterioskle-

rose vorkommen können, beträchtliche Änderungen des Widerstandes und damit der Durchblutung bewirken (Schmidt et al. 2000).

Classen et al. (2004) erklären die Atherogenese wie folgt: Zu Beginn der Arteriosklerose kommt es mikroskopisch zu einer *endothelialen Dysfunktion* hauptsächlich bedingt durch die Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes mellitus und Zigarettenkonsum. Diese äußert sich in Vasokonstriktion, Adhäsion von Thrombo- und Leukozyten sowie Migration von Gefäßmuskelzellen.

Durch Einlagerung von Fettpartikeln (oxidiertes LDL) und Einwanderung von Makrophagen kommt es im folgenden Stadium zu „*fatty streak*“ genannten Läsionen. Makrophagen und glatte Gefäßmuskelzellen phagozytieren das im Überschuss vorhandene Fett und degenerieren zu Adipozyten-ähnlichen Schaumzellen.

Folgend tritt eine *Plaquetformation* ein. Bei diesem Prozess finden eine Proliferation glatter Muskelzellen und eine gesteigerte Produktion extrazellulärer Matrixmoleküle statt. Darüber bildet sich eine fibrinöse Kappe mit Verkalkungen. Die entstandene Raumforderung schränkt das Gefäßlumen und den Blutfluss ein (nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz).

Kommt es bei zunehmender Größe zu einer *Ruptur des Plaques*, werden thrombosierende Prozesse wegen des direkten Kontakts zur Gefäßwand und zum Plaqueinhalt aktiviert. Eine Thrombose führt zu einer Einengung bzw. Verlegung des betroffenen Gefäßes.

## **2.2 Grundprinzip der Myokardszintigraphie und ihre Indikationen**

Seit über 20 Jahren stellt die Myokardszintigraphie eine etablierte nuklearmedizinische Untersuchungsmethode dar. Sie dient vor allem zur nicht-invasiven Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit (Lind et al. 1994), wenn ein asymptomatischer Patient ein positives Belastungs-EKG und Risikofaktoren hat, oder zur Therapiekontrolle bei bereits diagnostizierter Koronarer Herzkrankheit.

Die Szintigraphie wird genutzt, um den Blutfluss im Myokard nachzuweisen, wobei die Anreicherung des Tracers im Myokard abhängig von der Muskelmasse und der Durchblutung ist. Aus einer Verminderung des Flusses kann auf eine Ischämie geschlossen werden; ferner kann die Ischämie lokalisiert (koronares Versorgungsgebiet) und deren Ausdehnung (Zahl der Versorgungsgebiete) und Schweregrad bestimmt werden (Strauss et al. 1998). Es ist möglich, die hämodynamische Relevanz einer grenzwertigen koronarangiographisch nachgewiesenen Stenose bzw. Kollateralverbindung darzustellen. Die Szintigraphie ist außerdem hilfreich bei einer Diskrepanz zwischen Koronarbefund und klinischer Symptomatik.

Mit Hilfe einer Szintigraphie unter Belastung kann aber nicht zwischen Ischämie und Narbe unterschieden werden, weil in beiden Fällen ein Defekt auftritt. Deshalb ist bei  $^{99m}\text{Tc}$  eine erneute Injektion eines Tracers notwendig, wobei bei 1-Tages-Protokollen eine höhere Aktivität als bei der Erstdosis gewählt werden muss. Ein Defekt, der unter Belastung und in Ruhe sichtbar ist, spricht für eine Narbe oder chronische Ischämie, ein reversibler Defekt wird als belastungsbedingte Ischämie gedeutet.

Daneben ist eine weitere Indikation zur nuklearmedizinischen Diagnostik die Risikostratifizierung bei möglichen Herzinfarktpatienten bzw. solchen, die einen unkomplizierten Herzinfarkt erlitten haben (Hachamovitch et al. 1996, Clark et al. 2005). Die Aufgabe besteht darin, solche Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko tragen, einen Myokardinfarkt oder Reinfarkt zu erleiden. So kann das weitere therapeutische Vorgehen festgelegt werden: Patienten mit einem geringen Herzinfarktrisiko werden eher rein medikamentös behandelt. Hochrisikopatienten werden je nach Schweregrad der invasiven Diagnostik und gegebenenfalls einer revaskularisierenden Maßnahme wie der PTCA, einer aortokoronare Bypassoperation (ACB) oder Laserangiographie zugeführt. Die Myokardszintigraphie kann nach erfolgter PTCA oder ACB auch der Erfolgskontrolle bzw. erneuten Risikoabschätzung dienen.

## **2.3 Ischämieprovokation**

Die Myokardszintigraphie wird unter Belastung und in Ruhe durchgeführt. Bei der Injektion in Ruhe wird dem nüchternen Patienten über einen intravenösen Zugang das Radiopharmazeutikum injiziert. Danach erfolgt die Myokardszintigraphie.

### **2.3.1 Ergometrie**

Die Untersuchung unter Belastung erfordert die ärztliche Überwachung des Patienten auch mittels EKG, sowie eine leistungsadäquate Ergometer- oder Kletterstufenbelastung, damit mindestens 80 Prozent der maximal möglichen Herzfrequenz ( $200 \text{ Schläge/min} - \text{Patientenalter}$ ) erreicht werden, weil sonst die Sensitivität der Methode signifikant gesenkt wird (Bateman 1997).

Medikamente, welche die Herzfrequenz bzw. den Blutdruck verändern oder die Auslösung einer koronaren Hyperämie verhindern können, müssen abgesetzt werden. Nitrate und Kalziumantagonisten werden ab dem Vorabend nicht mehr eingenommen, Betablocker etwa zwei bis drei Tage vorher. Digitalis, Diuretika und Antiarrhythmika werden dagegen weitergegeben (Schicha et al. 1997).

### **2.3.2 Pharmakologische Belastung**

Bei der pharmakologischen Belastung werden entweder Vasodilatoren oder adrenergische Substanzen eingesetzt.

1. Vasodilatoren: Diese erweitern die Herzkranzgefäße und erzeugen so eine koronare Hyperämie. Dazu werden Dipyridamol oder Adenosin verwendet. Bei Asthma-Patienten ist eine medikamentöse Belastung mit Dipyridamol kontraindiziert. Bei Linksschenkelblock wird routinemäßig eine medikamentöse Belastung durchgeführt, um Artefakte im Septum, welche erfahrungsgemäß bei Fahrradergometrie entstehen, zu vermeiden. Drei Minuten nach

Injektion von Koronardilatoren erfolgt die intravenöse Applikation des radioaktiven Tracers über einen venösen Zugang.

2. Katecholamine: Es werden positiv inotrope Stoffe eingesetzt, die den Sauerstoffverbrauch des Herzens durch verstärkte Kontraktionstätigkeit steigern, wie z. B.  $\beta_1$ -Rezeptor-Agonisten.

### **2.3.3 Kontraindikationen für die Belastung**

Kontraindikationen für die körperliche Belastung bei der Myokardszintigraphie sind nach Strauss et al. (1998):

- unkontrollierte instabile Angina pectoris
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck über 200 mmHg, diastolisch über 120 mmHg)
- akuter Myokardinfarkt (2 Tage vor der Untersuchung)
- Perikarditis, Myokarditis, Endokarditis
- frische Lungenembolie, Thrombose
- hämodynamisch relevante Aortenstenose
- Aortenaneurysma.

Als Kontraindikationen für die pharmakologische Belastung mit Vasodilatoren kommt hinzu

- Asthma bronchiale
- COPD
- AV-Block 2. oder 3. Grades
- Hypotension weniger als 90 mmHg systolisch
- Einnahme von Theophyllin oder Koffein weniger als 24 Stunden vor dem Test.



## 2.4 Radiopharmaka

$^{201}\text{Tl}$ -Thallium,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin sind Radiopharmaka für bildgebende Verfahren in der Nuklearmedizin.

### 2.4.1 $^{201}\text{Tl}$ -Thallium

Die Aufnahme von  $^{201}\text{Tl}$  in das Myokard ähnelt dem Verhalten von Kaliumionen, was durch die gleiche Wertigkeit und die fast identischen Ionenradien hervorgerufen wird (Kawana et al. 1970). Beide Ionen regen die intramembranöse  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase an, die Thallium ähnlich dem Kalium aktiv in das Zytosol transportiert, wo es dann auch verbleibt (Arbab et al. 1998). Es besteht eine 3,5-fach höhere Affinität des Enzyms zu Thallium- als zu Kaliumionen. Ferner berichten Sessler et al. (1986) von einem  $\text{Tl}^+/\text{Na}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransport bzw. von Diffusion durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle. Die im Vergleich zu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  längere physikalische Halbwertszeit beträgt 73 Stunden, die biologische 9,8 Tage. Die gewünschte Menge an  $^{201}\text{Tl}$  muss speziell für jeden Patienten bestellt werden, so dass ein höherer logistischer Aufwand im Vergleich zu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  hinzukommt. Viele Argumente sprechen gegen den Einsatz von  $^{201}\text{Tl}$ -Thallium. Bessere Eigenschaften in Hinblick auf Bildqualität und Praktikabilität zeigen mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  markierte Tracer (Schicha et al. 1997).

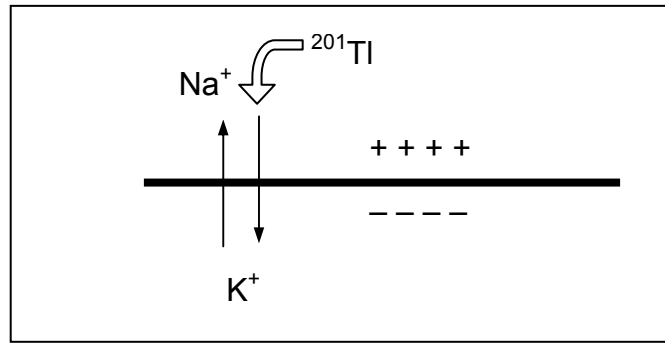


Abb. 2.2: Anreicherung von  $^{201}\text{Tl}$  durch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase entlang des Membranpotentials

#### 2.4.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi

Sestamibi enthält ebenso wie Tetrofosmin  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  als Zentralion und bildet mit sechs lipophilen Liganden einen Komplex.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi wird im Gegensatz zu 201-Thallium passiv durch Diffusion entlang der Zellmembran aufgenommen, wobei die Aufnahme in Hühnermyozyten nach 40 Minuten ein Plateau erreicht, welches für ca. 90 Minuten erhalten bleibt (Piwnica-Worms et al. 1990). Der Uptake wird in Beziehung mit dem  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiportersystem gebracht. Der größte Anteil von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi akkumuliert in den Mitochondrien, was bei  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin nur zum Teil der Fall ist (Arbab et al. 1998).

#### 2.4.3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin

Seit 1996 steht  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin als Perfusionstracer zur Verfügung (Handelsname: Myoview<sup>®</sup> von Amersham International plc), das als radioaktiven Bestandteil das Element Technetium-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) enthält. Das metastabile Isotop mit einem angeregten Kernzustand entsteht unter  $\beta^-$ -Zerfall aus 99-Molybdän und zerfällt mit einer Halbwertszeit von 6,02 h unter Emission von Gammastrahlung in  $^{99}\text{Tc}$ . Ein Gammaquant besitzt die typische Energie von 140,5 keV (Pfennig et al. 1998).  $^{99}\text{Tc}$  wiederum verwandelt sich zu 99-Ruthenium, was aufgrund der langen Halbwertszeit von  $2,1 \times 10^5$  Jahre als stabil im Vergleich zu der Lebenszeit eines Menschen gelten kann.

Zur Gewinnung des  $^{99m}\text{Tc}$  dient ein Radionuklid-Generator. Bei der radioaktiven Umwandlung von  $^{99}\text{Mo}$  entsteht ungebundenes Pertechnetat ( $\text{TcO}_4^-$ ), das mit einer wässrigen Natriumchloridlösung eluiert wird.

Bei Tetrofosmin handelt es sich um das Molekül 1,2-Bis(bis[2-ethoxyethyl]-phosphino)ethan mit der chemischen Formel  $\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{P}_2$ . Während der Herstellung bilden zwei Tetrofosminmoleküle einen lipophilen Dioxo-Komplex mit einem zentralen  $^{99m}\text{Tc}$ -Atom  $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{Tetrofosmin})_2\text{O}_2]^+$  bzw. Trans-dioxo-bis(diphosphin)-Technetium(V) (Kelly et al. 1993, Abb. 2.3). Dieses Kation wird, dissoziiert in einer NaCl-Lösung, intravenös injiziert.

Tetrofosmin wird hepatobiliär und renal eliminiert (Leppo 1994). Nach 48 Stunden sind 40 Prozent des Radiopharmakons mit dem Harn und 26 Prozent mit den Faeces ausgeschieden (Hendel et al. 1993).

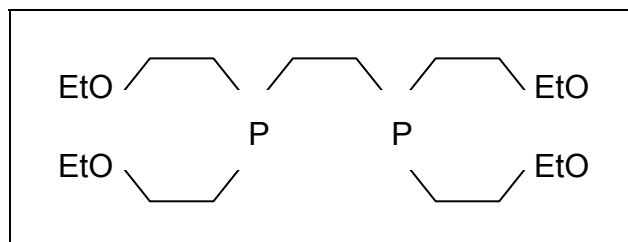


Abb. 2.3: Struktur des Phosphinliganden von Tetrofosmin (nach Kelly et al. 1993).

Charakteristisch ist eine hohe kardiale Aufnahme und eine hohe kardiale Retention mit langsamer Clearance aus dem Myokard, aber eine schnelle Ausscheidung aus den übrigen Organen (Münch et al. 1997), was  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin überlegen gegenüber anderen Tracern macht. Konkret heißt dies, dass 1,2 Prozent der injizierten Dosis schnell vom Myokard aufgenommen werden (Smith et al. 1991) und sich nach 10 Minuten weniger als fünf Prozent der verabreichten Dosis noch im Blut befinden (Sridhara et al. 1993; Tamaki et al. 1994). Die spezielle Anreicherung im Myokard hat den Vorteil, dass ein kontrastreiches Bild entsteht.

In Experimenten an Ratten und Hunden wurde festgestellt, dass die Aufnahme von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin ins lebende Myokard proportional dem regionalen Blutfluss ist (Takahashi et al. 1996, Glover et al. 1997, Meleca et al. 1997). Aller-

dings wird der Blutfluss bei hoher Rate unterschätzt und bei niedriger Rate überschätzt (Sinusas et al. 1994, Kurihara et al. 2002).

Im Gegensatz zur Thallium-Aufnahme, die über die Kalium-Natrium-ATPase-Pumpe abläuft (siehe S. 13), erfolgt die Akkumulation von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin per diffusionem mit anschließender Bindung an die innere Membran der Mitochondrien. Younès et al. (1995) berichten, dass die Retention von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin über das mitochondriale Transmembranpotential zu erfolgen scheint. Ferner wird postuliert, dass die Aufnahme entsprechend des Zustandes der Myozytenmembrane und -mitochondrien erfolgt. Diese setzt demnach eine intakte Zellmembran voraus, so dass eine Entscheidung über die Vitalität getroffen werden kann. Die Aufnahme scheint ähnlich der von  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi zu sein, abhängig vom Metabolismus, nicht aber von ATP oder einem Kationenkanaltransport. Platts et al. (1995) fanden eine Anreicherung von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin in der inneren Matrixmembran, ferner eine Halbwertszeit von 90 Minuten bei der exponentiellen Konzentrationsabnahme. Es tritt keine Sättigung, im Gegensatz zu  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi, bei der Anreicherung in den Myozyten ein.

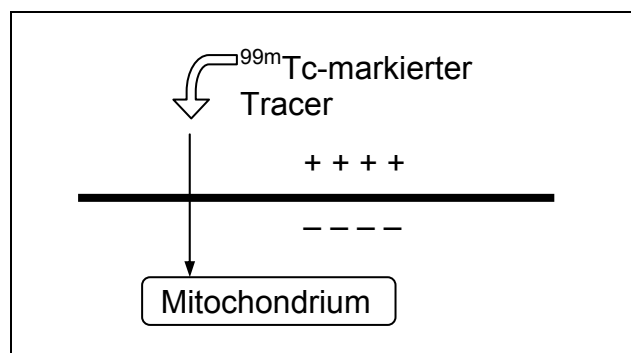


Abb. 2.4: Anreicherung von mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierten Tracern ( $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin oder  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi) per Diffusion und Anreicherung in Mitochondrien (nach Younès et al. 1995 und Platts et al. 1995).

Arbab et al. (1998) hingegen vermuten nach Versuchen an Rattenmyozyten eine Akkumulation von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin, die zum Teil in einem  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiporter begründet liegt. Ferner wird ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Membranpotential und der Aufnahme von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin festgestellt, wobei aber nur ein Teil des  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmins in den Mitochondrien konzentriert wird.

Bei  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin tritt im Gegensatz zu  $^{201}\text{Tl}$  keine quantitativ bedeutende Redistribution auf (Jain et al. 1993). Aus diesem Grund ist zum Vergleich der Aufnahmen unter Belastung und in Ruhe bei einem 1-Tages-Protokoll eine weitere Injektion von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin erforderlich, so dass es insgesamt bei 750 bis 1100 MBq zu einer Strahlenexposition von 10mSv (Kranert et al. 1997) kommt. Die effektive Äquivalenzdosis beträgt 7,1  $\mu\text{Sv/MBq}$  nach Belastung und 8,9  $\mu\text{Sv/MBq}$  in Ruhe (Highley et al. 1993).

Besondere Aufmerksamkeit muss auf die hohe Konzentration von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin in der Gallenblase gelegt werden. Diese Strahlenexposition kann z. B. durch Trinken von Milch oder durch eine fettreiche Mahlzeit gesenkt werden (Georgoulas et al. 1996, Boz et al. 2003).

| Organ                 | <sup>201</sup> Thallium | <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmin |           | <sup>99m</sup> Tc-Sestamibi |           |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
|                       | mGy/74MBq               | Ruhe                          | Belastung | Ruhe                        | Belastung |
| mGy/1110 MBq          |                         |                               |           |                             |           |
| Gallenblase           | -                       | 54,0                          | 36,9      | 31,1                        | 33,3      |
| Oberer Dickdarm       | 13,9                    | 33,9                          | 22,4      | 84,4                        | 65,5      |
| Blase                 | 2,7                     | 21,4                          | 17,3      | 6,5                         | 5,3       |
| Unterer Dickdarm      | 26,8                    | 24,6                          | 17,0      | 33,3                        | 23,3      |
| Dünndarm              | 12,0                    | 18,9                          | 13,4      | 24,4                        | 18,9      |
| Niere                 | 39,8                    | 13,9                          | 11,6      | 31,1                        | 27,8      |
| Speicheldrüsen        | -                       | 13,0                          | 8,9       | -                           | -         |
| Ovarien               | 8,9                     | 10,6                          | 8,8       | 14,4                        | 11,1      |
| Uterus                | 3,7                     | 9,3                           | 8,2       | 9,0                         | 7,2       |
| Knochenoberfläche     | 25,0                    | 6,2                           | 6,9       | 5,6                         | 4,9       |
| Pankreas              | 4,0                     | 5,5                           | 5,6       | 6,7                         | 5,9       |
| Magen                 | 8,9                     | 5,1                           | 5,1       | 6,7                         | 5,6       |
| Schilddrüse           | 18,5                    | 6,5                           | 4,8       | 26,6                        | 18,9      |
| Nebennieren           | 3,8                     | 4,6                           | 4,8       | 5,0                         | 4,9       |
| Herzwand              | 16,7                    | 4,4                           | 4,6       | 8,1                         | 9,6       |
| Knochenmark           | 13,0                    | 4,4                           | 4,6       | 3,9                         | 3,6       |
| Milz                  | 10,2                    | 4,2                           | 4,6       | 16,7                        | 13,3      |
| Muskel                | -                       | 3,7                           | 3,9       | -                           | -         |
| Hoden                 | 41,6                    | 3,4                           | 3,8       | 12,2                        | 12,2      |
| Leber                 | 13,0                    | 4,6                           | 3,6       | 8,7                         | 7,9       |
| Thymus                | -                       | 2,8                           | 3,5       | 2,4                         | 2,4       |
| Gehirn                | -                       | 2,4                           | 3,0       | 1,2                         | 1,0       |
| Lungen                | 8,9                     | 2,3                           | 2,5       | 5,4                         | 5,8       |
| Haut                  | -                       | 2,1                           | 2,5       | 1,8                         | 1,4       |
| Brust                 | 2,0                     | 2,0                           | 2,5       | 2,0                         | 1,4       |
| gesamter Körper       | -                       | 4,1                           | 4,2       | -                           | -         |
| Effektive Dosis (mSv) | 15,7                    | 9,9                           | 7,9       | 13,3                        | 10,7      |

Tab. 2.1: Geschätzte absorbierte Strahlendosis für verschiedene Organe für <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin im Vergleich zu <sup>201</sup>Tl und <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi nach Highley et al. (1993) und Leide et al. (1992). Diese Daten beziehen sich auf eine durchschnittliche, 70 kg schwere Person, mit der Aufnahmen mit <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin in Ruhe und unter Belastung durchgeführt wurden. Angenommen wird eine Harnblasenentleerung nach 3,5 Stunden.

## **2.5 Untersuchungstechnik**

### **2.5.1 SPECT mit der Gammakamera**

Nach der Injektion des Radiopharmazeutikum wird die Verteilung im Körper mit Hilfe einer Gammakamera gemessen, in der Nuklearkardiologie speziell mittels Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (single photon emission computed tomography, SPECT) mit einer rotierenden Kamera. Die Ortsauflösung beträgt in SPECT-Technik etwa  $0,5\text{ cm}^3$  (Laßmann et al. 1998).

### **2.5.2 Datenakquisition**

Zur Erstellung von Projektionsdaten werden Gammakameraköpfe kreisförmig oder ellipsoid um den Patienten geführt. Über einem Kreisbogen von  $180^\circ$  (von rechts-anterior nach links-posterior) oder  $360^\circ$  (Vollrotation) können in 32 bis 128 Einzelschritten (Projektionen) aufgenommen werden, was einen Zeitraum von 10 bis 50 Minuten in Anspruch nehmen kann, bei Myokardszintigrammen meist 15 bis 20 Minuten. Dabei darf der Patient sich nicht bewegen, weil sonst die Aufnahme in der Regel von Anfang an wiederholt werden muss. Ein Mindestmaß an Mitarbeit und Einsicht von Seiten des Patienten ist deshalb erforderlich. Bei entsprechender Indikation kann die an sich schmerzfreie Untersuchung auch in Sedierung oder Narkose durchgeführt werden.

Zur Ortsanalyse der  $\gamma$ -Strahlung wird ein Kollimator eingesetzt. Dieser fokussiert die Aktivitätsverteilung auf die nachfolgenden Bauteile der Gammakamera. Es handelt sich um eine Bleischeibe mit einer großen Anzahl von Bohrungen, getrennt durch Septen, deren Dicke von der Energie des verwendeten Radionuklids abhängt (Kauffmann et al. 1996). Hierbei kommen verschiedene Ausführungen zum Einsatz: z. B. Low Energy General Purpose (LEGP), High Resolution (LEHR) oder All Purpose (LEAP). Die Gammakamera zeichnet aus den einzelnen Projektionen zweidimensionale Bilder der Verteilung des radioaktiven Tracers auf, ähnlich den planaren Szintigrammen.

### **2.5.3 Datenverarbeitung**

Nach der Datenakquisition folgt eine rechnergestützte Datenbearbeitung, bei der die erhaltenen Rohdaten von volumetrischen Projektionen in zweidimensionale Schnitte umgesetzt werden, sog. Tomogramme, zunächst quer (transversal, von unten nach oben). Die Daten werden zurückprojiziert bzw. rekonstruiert (engl.: backprojection). Dabei entstehende Artefakte werden vorgefiltert bzw. geglättet. Es finden z. B. Butterworth- und Ramp-Filter Anwendung, wobei in Bezug auf die Einstellungen bzw. Konfigurationen zwischen Kontraststeigerung bzw. Ortsauflösung sowie Verringerung des Bildrauschens abgewogen werden muss. Nach Reangulation der Transversalschnitte entstehen dabei standardisiert drei Schnittebenen (Kurzachse, horizontale und vertikale Längsachse), mit denen eine erste visuelle Überprüfung durchgeführt werden kann (Boomsma et al. 1998).

### **2.5.4 Eingesetzte technische Geräte, Literaturübersicht**

Tab. 2.2 zeigt technische Details aus ausgewählten  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin-Studien. Es wird die Anzahl der verwendeten Kameraköpfe angegeben, z. T. auch der Name des Herstellers. Ferner wird die Art des Kollimators aufgeführt. Je nach Fragestellung und Photonenergie werden verschiedene Kollimatoren angeboten, z. B. LEAP (Low Energy All Purpose) oder LEHR (Low Energy High Resolution). Aufgeführt sind zum Vergleich die Rekonstruktionsarten und verwendeten Filter mit entsprechenden Details. Auch der Kreisbogen, über den die Kameras geführt wurden, die Position der Kameraköpfe zueinander und die Pixelzahl im Quadrat sind beziffert.



| Autor               | Jahr | Kamera                   | Kollimator                       | Rekonstruktion + Filter   | Rotation     | Position d. Köpfe | Pixel                               |
|---------------------|------|--------------------------|----------------------------------|---|--------------|-------------------|-------------------------------------|
| Nakajima et al.     | 1993 | 3 Kopf<br>2 Kopf         |                                  | Butterworth, cut-off 0,47, order 8, Ramp                                | 360°<br>360° | 120°<br>90°       | 128 <sup>2</sup><br>64 <sup>2</sup> |
| Tamaki et al.       | 1994 | rotierend                | LEGP                             | Hanning, cut-off 0,5, Ramp  | 180°         |                   |                                     |
| Mahmood et al.      | 1995 | 2 Kopf                   | LEHR                             | Hanning, cut-off 0,8, Ramp  | 180°         |                   | 64 <sup>2</sup>                     |
| Thorley et al.      | 1995 | Siemens Orbiter          | LEAP                             | Butterworth, Ramp, gefiltert nach 64 <sup>2</sup> Pixel                 | 180°         |                   | 128 <sup>2</sup>                    |
| Zaret et al.        | 1995 |                          | HR, parallel hole                |   |              |                   | 128 <sup>2</sup>                    |
| Benoit et al.       | 1996 |                          | HR                               | Butterworth, cut-off 0,25, order 6                                      | 180°         |                   | 64 <sup>2</sup>                     |
| Georgoulas et al.   | 1996 | Großfeld                 | LEGP                             | Hanning Hamm  | 180°         |                   | 64 <sup>2</sup>                     |
| Montz et al.        | 1996 | 1 Kopf                   |                                  |   | 180°         |                   |                                     |
| Sullo et al.        | 1996 | rotierend, Großfeld      | LEAP, parallel hole              | Butterworth, cut-off 0,5, order 5                                       | 180°         |                   | 64 <sup>2</sup>                     |
| Widding et al.      | 1996 | General Electric XR/T    | LEHR, parallel hole              | Butterworth, Ruhe: cut-off 0,4, order 10; Stress: cut-off 0,52, order 5 | 180°         |                   |                                     |
| Woldman et al.      | 1996 |                          | hohe Sensitivität, parallel hole |   |              |                   |                                     |
| Yong et al.         | 1996 |                          | LEHR                             | Butterworth, cut-off 0,28, power value 7, Ramp                          |              |                   | 64 <sup>2</sup>                     |
| Cuocolo et al.      | 1997 | rotierend, field-of-view | LEAP, parallel hole              | Butterworth, cut-off 0,5, order 5                                       | 180°         |                   |                                     |
| Flotats et al.      | 1997 | rotierend                | HR                               | Butterworth, Tc: cut-off 0,4, order 16; TI: cut-off 0,35, order 5       | 180°         |                   | 64 <sup>2</sup>                     |
| He et al.           | 1997 | 1 Kopf                   | HR                               | Butterworth, cut-off 0,5, order 10                                      | 180°         |                   | 64 <sup>2</sup>                     |
| Kluge et al.        | 1997 | 2 Kopf                   | ultrahigh resolution             | Butterworth, cut-off 0,5, order 5                                       | 180°         | 90°               | 64 <sup>2</sup>                     |
| Sacchetti et al.    | 1997 | 1 Kopf                   | LEHR                             | Hann Filter   | 180°         |                   | 64 <sup>2</sup>                     |
| van Eck-Smit et al. | 1997 | 3 Kopf                   | HR                               | Butterworth Ramp  | 360°         | 120°              | 128 <sup>2</sup>                    |

| Autor                 | Jahr  | Kamera               | Kollimator                           | Rekonstruktion + Filter                                  | Rotation | Position d. Köpfe | Pixel            |
|-----------------------|-------|----------------------|--------------------------------------|--|----------|-------------------|------------------|
| Boomsma et al.        | 1998  | field-of-view        | LEAP, parallel hole                  | Butterworth, Ramp  | 180°     |                   | 128 <sup>2</sup> |
| Gremillet et al.      | 1998  | 2 Kopf               | ultra-HR                             |  | 180°     | 90°               | 64 <sup>2</sup>  |
| Gunning et al.        | 1998  | 2 Kopf               | TI: LEHR<br>Tc: HR                   | Hanning, cut-off 0,8, Ramp                               | 180°     |                   |                  |
| Ito et al.            | 1998  | 3 Kopf               | LEGP                                 | Shepp Logan  | 360°     | 120°              | 64 <sup>2</sup>  |
| Moragas et al.        | 1998  | 2 Kopf               | TI: LE medium Resolution<br>Tc: LEHR | Butterworth, cut-off 0,35 (TI), 0,4 (Tc); order 5        | 180°     |                   | 64 <sup>2</sup>  |
| Shanoudy et al.       | 1998  | Sopha DSX            |                                      |  | 180°     |                   |                  |
| Takeishi et al.       | 1998  | rotierend            | HR, parallel hole                    | FBG  | 360°     |                   | 64 <sup>2</sup>  |
| Azzarelli et al.      | 1999  | IGE Star Cam 3000 AC | LEHR, parallel hole                  |  | 180°     |                   |                  |
| Duca et al.           | 1999  | 1 oder 2 Kopf        | LEHR                                 | Butterworth  | 180°     |                   |                  |
| Hamada et al.         | 1999  | large field-of-view  | HR, parallel hole                    |  | 180°     |                   |                  |
| Paul et al.           | 1999  | 3 Kopf               | LEGP                                 | Butterworth, cut-off 0,28, order 8; Shepp Logan          | 360°     |                   | 64 <sup>2</sup>  |
| Elhendy et al. et al. | 2000a | 3 Kopf               |                                      |  |          |                   |                  |
| Elhendy et al.        | 2000b | 3 Kopf               |                                      |  |          |                   |                  |
| Galassi et al.        | 2000  | IGE Star Cam 3000 AC | LEHR                                 |  | 180°     |                   |                  |
| Hurwitz et al.        | 2000  | 1 Kopf               | LEAP und HR                          |  |          |                   |                  |
| Peace et al.          | 2000  | 2 Kopf               | LEHR, parallel hole                  | Metz Filter, cut-off 0,56, Ramp                          |          | 90°               | 64 <sup>2</sup>  |
| Bavelaar-Croon et al. | 2001  | 3 Kopf               |                                      | Butterworth, cut-off 0,32 (Stress), 0,26 (Ruhe), order 8 | 360°     |                   | 64 <sup>2</sup>  |
| Candell-Riera et al.  | 2001  |                      | HR                                   | Butterworth, cut-off 0,4, order 5                        |          |                   |                  |
| Hamada et al.         | 2001  | large field-of-view  | HR, parallel hole                    |  | 180°     |                   |                  |

| Autor            | Jahr | Kamera           | Kollimator                                 | Rekonstruktion + Filter  | Rotation     | Position d. Köpfe | Pixel                                    |
|------------------|------|------------------|--|--|--------------|-------------------|--|
| Kula et al.      | 2001 | 1 Kopf           | LEGP, parallel hole                        | Butterworth, cut-off 0,25, order 5, Ramp                         | 180°         |                   | 64 <sup>2</sup>                          |
| Sasao et al.     | 2001 | 3 Kopf           | HR, parallel hole                          | FBG Algorithmus  | 360°         |                   | 128 <sup>2</sup>                         |
| Soman et al.     | 2001 | 2 Kopf           | HR   |  |              |                   |  |
| Wright et al.    | 2001 | 2 Kopf           | LEHR                                       | Butterworth, Ramp  | 180°         | 90°               | 128 <sup>2</sup><br>→<br>64 <sup>2</sup> |
| Acampa et al.    | 2002 | rotierend        | LEHR, parallel hole                        | Butterworth, cut-off 0,2, order 10                               | 360°         |                   |  |
| Kinoshita et al. | 2002 | 1 Kopf           | LEHR, parallel hole                        | Butterworth  | 180°         |                   | 64 <sup>2</sup>                          |
| Kurihara et al.  | 2002 | 3 Kopf           | LEHR                                       | Butterworth, cut-off 0,23, order 8                               | 360°         |                   | 64 <sup>2</sup>                          |
| Ravizzini et al. | 2002 | 3 Kopf<br>2 Kopf | LEHR, parallel hole<br>LEHR, parallel hole | Hanning-Filter, cut-off 0,6<br>Butterworth cut-off 0,35, order 5 | 360°<br>180° | 90°               |  |

Tab. 2.2: Technische Daten von ausgewählten Studien der Jahre 1993 bis 2002 (LE = Low Energy, HR = High Resolution, GP = General Purpose, AP = All purpose).

### 2.5.5 Befundung der Aufnahmen

Zu Beginn der Befundung steht die Beurteilung der Aufnahmenqualität. Dabei ist darauf zu achten, ob es bei der Bilderstellung zu Artefakten gekommen ist. Diese können bei der Bildbearbeitung (z. B. bei der gefilterte Rückprojektion), durch Patientenbewegungen oder durch das Herz umgebende Strukturen entstanden sein. Danach erst folgt eine semiquantitative bzw. quantitative Interpretation. Dabei werden die nacheinander aufgenommenen Bildserien (Ruhe- und Belastungsaufnahmen) miteinander verglichen. Der Befunder muss darauf achten, dass die Achsen und Schnittebenen der Bilder aufeinander abgestimmt sind und die Bilder kongruent aufeinander liegen. Ferner sollten die Aktivitäten des Radiopharmazeutikums auf das Maximum normalisiert sein, um einen direkten Vergleich zu ermöglichen (Bohuslavizki et al. 1997). Die Farbdarstellung kann entweder mit einer Grauskala oder in Farbe erfolgen, wobei sich eine uni-

forme Farbskala als besser und vergleichbarer erwiesen hat (Candell-Riera et al. 2001).

Quantifizierende Beurteilungen sind durch semi- bzw. vollautomatische Konturfindungsalgorithmen und Darstellungen möglich, u. a. in sogenannten Bull's Eye, Polarmaps oder dreidimensional. Peace et al. (2000) verglichen sechs Algorithmen, welche allesamt ähnliche Ergebnisse für die spätere Beurteilung lieferten.

Es werden drei Standardbefundkonstellationen unterschieden, die für die Interpretation von Bedeutung sind:

1. Eine homogene Speicherung unter Belastung und in Ruhe spricht für vitales Myokard.
2. Eine verminderte Speicherung des Tracers, die bei Belastung auftritt, aber bei Reinjektion eine Wiederauffüllung zeigt, wird als belastungsabhängige reversible Ischämie bezeichnet.
3. Ein Speicherdefekt in beiden Aufnahmen wird als Narbe oder als hibernierendes Myokard interpretiert.

Dank der guten quantitativen Auflösung sowie Möglichkeiten einer anatomisch segmentalen Myokardeinteilung lassen die Aufnahmen eine koronare Gefäßversorgungszuordnung von sehr guter Validität zu.

#### **2.5.6 Beurteilung der Myokardszintigramme**

Vor dem Vergleich der Myokardszintigramme wird an dieser Stelle den unterschiedlichen Protokollen mit Durchführungsanleitungen Aufmerksamkeit geschenkt. Diese variieren bezüglich Kameraverfügbarkeit, Dauer der Aufnahmen (1- oder 2-Tages-Protokolle), Gewicht der Patienten, den Möglichkeiten der Absorptionskorrektur etc. Die größten Unterschiede liegen in der 1-/2-/3-Kopf-Kameratechnik, ob eine EKG-Triggerung vorlag, ob  $^{99m}\text{Tc}$  bzw.  $^{201}\text{Tl}$  oder beides verwendet oder eine Absorptionskorrektur durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse aus den untersuchten Jahren zeigten uneindeutige Tendenzen. Die Anzahl der untersuchten Patienten bzw. Probanden reicht von wenigen Dutzend Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts bis zu großen Multizenterstudien mit mehr als 800 Patienten, oft in konsekutiver Reihenfolge nach dem Eintreffen in die nuklearmedizinischen Abteilungen.

Die Sensitivität und Spezifität erreichen eine große Spannbreite von 60 bis 100 Prozent (Tab. 2.3). Hamada et al. (2001) z. B. errechneten bei 49 Patienten eine Sensitivität von 91 Prozent und eine Spezifität von 89 Prozent. Kawai et al. veröffentlichten im selben Jahr eine Spezifität von 96 Prozent, berichten aber eine Sensitivität von 38 Prozent.

Es werden 1-Tages-Protokolle bevorzugt, wobei auch Zeiteffizienz eine Rolle spielt (Nakajima et al. 1993, Jain et al. 1993, Braat et al. 1994, Sridhara et al. 1994). Van Eck-Smit et al. (1997) errechneten für ein 1-Tages-Protokoll eine Sensitivität bzw. Spezifität von 83 bzw. 100 Prozent, für ein 2-Tages-Protokoll Werte von 90 bzw. 75 Prozent.

| Autoren           | Jahr | Anzahl der Patienten | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Bemerkungen |
|-------------------|------|----------------------|------------------|----------------|-------------|
| Nakajima et al.   | 1993 | 26                   | 60               | 84             |             |
| Sridhara et al.   | 1994 | 22                   | 86               |                |             |
| Tamaki et al.     | 1994 | 22                   | 75               | 80             |             |
| Thorley et al.    | 1995 | 86                   | 94               | 85             |             |
| Zaret et al.      | 1995 | 252                  | 77               | 58             |             |
| Yong et al.       | 1996 | 19                   | 100              |                |             |
| Benoit et al.     | 1996 | 104                  | 86               | 78             |             |
| Georgoulas et al. | 1996 | 48                   | 72-91            | 80-88          |             |
| Montz et al.      | 1996 | 142                  | 93               | 38             |             |
| Sullo et al.      | 1996 | 61                   | 77               | 93             |             |
| Cuocolo et al.    | 1997 | 25                   | 79               | 88             |             |
| He et al.         | 1997 | 48                   | 85               | 55             |             |
| Sacchetti et al.  | 1997 | 67                   | 80               | 64             |             |

| Autoren             | Jahr      | Anzahl der Patienten | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Bemerkungen           |
|---------------------|-----------|----------------------|------------------|----------------|-----------------------|
| van Eck-Smit et al. | 1997      | 26                   | 83               | 100            | 1-Tages-Protokoll     |
|                     |           | 34                   | 90               | 75             | 2-Tages-Protokoll     |
| Boomsma et al.      | 1998      | 36                   | 94               | 66             |                       |
| Heller et al.       | 1998      | 204                  | 90               | 60             |                       |
| Ito et al.          | 1998      | 17                   | 89               | 86             | 10 min nach Injektion |
|                     |           |                      | 88               | 95             | 70 min nach Injektion |
| Takeishi et al.     | 1998      | 65                   | 89               | 86             |                       |
| Azzarelli et al.    | 1999      | 235                  | 95               | 76             |                       |
| Duca et al.         | 1999      | 75                   | 73               | 93             |                       |
| Elhendy et al.      | 2000<br>a | 124                  | 80               | 72             |                       |
| Elhendy et al.      | 2000<br>b | 50                   | 90               | 55             |                       |
| Galassi et al.      | 2000      | 816                  | 75               | 80             | kein Perfusionsdefekt |
|                     |           |                      | 50               | 78             | geringer Defekt       |
|                     |           |                      | 77               | 82             | großer Defekt         |
| Hamada et al.       | 2001      | 49                   | 91               | 89             |                       |
| Kawai et al.        | 2001      | 66                   | 38               | 96             |                       |
| Sasao et al.        | 2001      | 30                   | 74               | 93             |                       |
| Soman et al.        | 2001      | 81                   | 58               | 57             |                       |
| Acampa et al.       | 2002      | 17                   | 70               | 70             |                       |
| Kinoshita et al.    | 2002      | 55                   | 91               | 77             |                       |

Tab. 2.3: Sensitivität und Spezifität der Myokardperfusionsszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin, Literaturübersicht.

### 2.5.7 Artefakte, falsch positive und falsch negative Befunde

Probleme der SPECT-Technik bestehen in der Absorption von Strahlung durch Organe des Thorax und Abdomen (Lunge, Diaphragma, Leber). Dies stellten DePuey et al. in einer Studie aus dem Jahr 1989 fest. Ferner müssen auch geschlechtsspezifische Besonderheiten bedacht werden (Mieres et al. 2002). So kommt es zu einer abgeschwächten Aktivität im anterioren Bereich des Myokards, was auf Wechselwirkungen der Photonen mit Mammagewebe zurückzu-

führen ist. Aufgrund dieser Unterschiede werden die Normalkollektive nach Geschlechtern getrennt.

Außerdem kann es zu Artefakten durch Aussendung von Radioaktivität aus Nachbarorganen des Herzen kommen (Schäfers 2001). Aus diesem Grund werden z. B. radioaktive Gadolinium- oder Americium-Quellen gegenüber den Kameraköpfen positioniert (Kluge et al. 1997). Anhand der Absorption der zusätzlichen Strahlung kann der Arzt auf die Abschwächung der  $^{99m}\text{Tc}$ -Gammateilchen schließen und eine Korrektur der  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin-Aufnahme durchführen (King et al. 1995). Dieses Verfahren wird Attenuationskorrektur mittels Transmissionsaufnahmen genannt.

Darüber hinaus bestehen diagnostische Schwierigkeiten bei Bewegungen der Patienten während der Aufnahme. Im Falle einer diffusen 3-Gefäß-Herzerkrankung kommt es zu Fehlinterpretationen, die auf ein fehlendes Referenzareal zurückzuführen sind (Di Cola et al. 1984). Auch Überlagerung mit viszeraler Aktivität durch Streustrahlung ist zu beachten. Ausgeprägte Adipositas führt zu einer Abschwächung der Zählraten durch Fettgewebe.

## **2.6 $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin im Vergleich zu $^{201}\text{Tl}$ - bzw. $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi-Protokollen**

Myokardszintigraphien lassen sich neben  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin mit  $^{201}\text{Tl}$  und anderen mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierten Tracern z. B.  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi durchführen. Acampa et al. (2002) untersuchten mögliche Unterschiede in der Erkennung der Myokardvitalität und fanden zusammenfassend, dass die untersuchten Perfusionstracer ( $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin,  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi und  $^{201}\text{Tl}$ -Thallium) hoch signifikante Übereinstimmungen im Hinblick auf die Ergebnisse lieferten.

### **2.6.1 Vergleich mit $^{201}\text{Tl}$ -Thallium**

Bei Thallium-201 wird nach i.v.-Injektion eine ergometrische oder pharmakologische Belastungssituation geschaffen, woraus eine erhöhte koronare Durch-

blutung und auch eine gesteigerte zelluläre  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahme resultieren. Die Verteilungsverhältnisse im Myokard können direkt im Anschluss mit Hilfe einer SPECT-Aufnahme festgehalten werden. Nach drei bis vier Stunden kann in Regionen mit Defekt eine Umverteilung, die so genannte Redistribution des Radiopharmakons, auftreten, die dann erneut gemessen wird. Es handelt sich um eine Defektauffüllung im Spätszintigramm, die – im Gegensatz zu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin ohne Reinjektion – ausschließlich in vitalen Zellen stattfindet. Ein irreversibler, unter Belastungs- und Ruhebedingungen sichtbarer Defekt spricht dagegen für eine Narbe. Es kann also zwischen ischämischen und nekrotischen Zellen unterschieden werden.

Bei Vergleichen von Literatur über  $^{201}\text{Tl}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin zeigt sich ein ambivalentes Bild. Auf der einen Seite waren die Sensitivität und Spezifität für eine Koronare Herzerkrankung vergleichbar (Sridhara et al. 1994, Zaret et al. 1995, Naruse et al. 1996, Ito et al. 1998), ebenso wurden vergleichbare Reinjektionsaufnahmen sowohl mit  $^{201}\text{Tl}$  als auch mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  markierten Tracern erzeugt (Moragas et al. 1998). Auf der anderen Seite wurde von Shanoudy et al. (1998) berichtet, dass  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin eine geringere Zahl an reversiblen Defekten evident macht als  $^{201}\text{Tl}$ . Außerdem lassen sich höhere Sensitivitätswerte für  $^{201}\text{Tl}$ -Thallium (76 Prozent) gegenüber  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin (66 Prozent) finden, um hibernierendes Myokard zu erkennen (Gunning et al. 1998). Ähnliche Ergebnisse lassen sich aus der Arbeit von Kula et al. (2001) ziehen, die besagen, dass  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin-SPECT in Ruhe die Anwesenheit von lebendem Myokard im Vergleich mit  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahmen unterschätzt.

Aber viele suboptimale Eigenschaften des  $^{201}\text{Tl}$  sprechen für den Einsatz von mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  markierten Tracern. Günstige Charakteristika des  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sind vor allem die kürzere physikalische Halbwertszeit und damit geringere Strahlenexposition des Patienten. Ferner wird  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  wegen der höheren Photonenenergie bevorzugt, d. h. wegen der monoenergetischen, szintigraphisch nutzbaren Gammastrahlung von 140 keV, welche zu einer höheren Zahl an Detektionspunkten (counts) und zu verbesserter Bildqualität im Vergleich zu  $^{201}\text{Tl}$  führt. Vorteile des  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  stellen außerdem das Fehlen einer primären Korpuskelstrahlung und der



einfachen Verfügbarkeit durch Radionuklidgeneratoren in einer nuklearmedizinischen Abteilung dar.

### **2.6.2 Vergleich mit $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi**

Bei mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierten Pharmaka wird eine SPECT einmal in Ruhe und einmal unter Belastung und Reinjektion im Abstand von mindestens 30 Minuten durchgeführt. Wegen der fehlenden Redistribution ist ebenso wie bei  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin eine zweite Tracerinjektion mit höherer Aktivität in Ruhe notwendig, um zwischen Narbe und Ischämie unterscheiden zu können. Vergleiche von  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin ergaben ähnliche Werte in der Sensitivität, Spezifität und diagnostischen Treffsicherheit (Acampa et al. 1998, Hurwitz et al. 2000), Flamen et al. (1998) fanden eine bessere Biodistribution von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin im Myokard als  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi, ebenfalls aber keine signifikanten Unterschiede bei der Interpretation bzw. Qualität der Bilder.  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin besitzt den Vorteil, dass nach der Injektion die Akquisition der Bilder schneller erfolgen kann und weniger Aufnahmen wiederholt werden müssen (Ravizzini et al. 2002). Ferner ist es möglich, eine vorhandene  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi-Referenzdatenbank auch beim Einsatz von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin zu verwenden (Widding et al. 1997). Münch et al. (1997) zeigten, dass eine schnellere Aufnahme von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin in das Myokard und eine schnellere Clearance aus der Leber gegenüber  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi festzustellen ist. Vergleiche von Gremillet et al. (1998) zeigen allerdings, dass  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi eine signifikant höhere Zahl an Detektionspunkten im Bereich des Herzens erzeugt.

## **2.7 Statistische Auswertung**

Sensitivität und Spezifität sind Maße zur Beschreibung der Güte eines diagnostischen Tests. Sie stellen Kennzahlen eines Tests dar, zu deren Errechnung die sog. Vierfeldertafel verwendet wird.

|              |         | Diagnose            |                     |
|--------------|---------|---------------------|---------------------|
|              |         | positiv             | negativ             |
| Testergebnis | positiv | a (richtig positiv) | b (falsch positiv)  |
|              | negativ | c (falsch negativ)  | d (richtig negativ) |

Tab. 2.4: Vierfeldertafel zur Bestimmung von Kennwerten diagnostischer Tests.

Die **Sensitivität** eines Tests ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Erkrankter (K+) richtig diagnostiziert wird, d. h. dass der Test positiv ausfällt (T+).

$$\text{Sensitivität} = P(T+|K+)$$

$$\text{Sens} = \frac{\text{Anzahl der Erkrankten mit positivem Testergebnis}}{\text{Anzahl der Erkrankten insgesamt}} = \frac{a}{a+c}$$

Unter **Spezifität** eines Tests wird die Wahrscheinlichkeit verstanden, dass ein Nichterkrankter (K-) richtig diagnostiziert wird, d. h. ein negatives Testergebnis zeigt.

$$\text{Spezifität} = P(T-|K-)$$

$$\text{Spez} = \frac{\text{Anzahl der Nichterkrankten mit negativem Testergebnis}}{\text{Anzahl der Nichterkrankten insgesamt}} = \frac{d}{b+d}$$

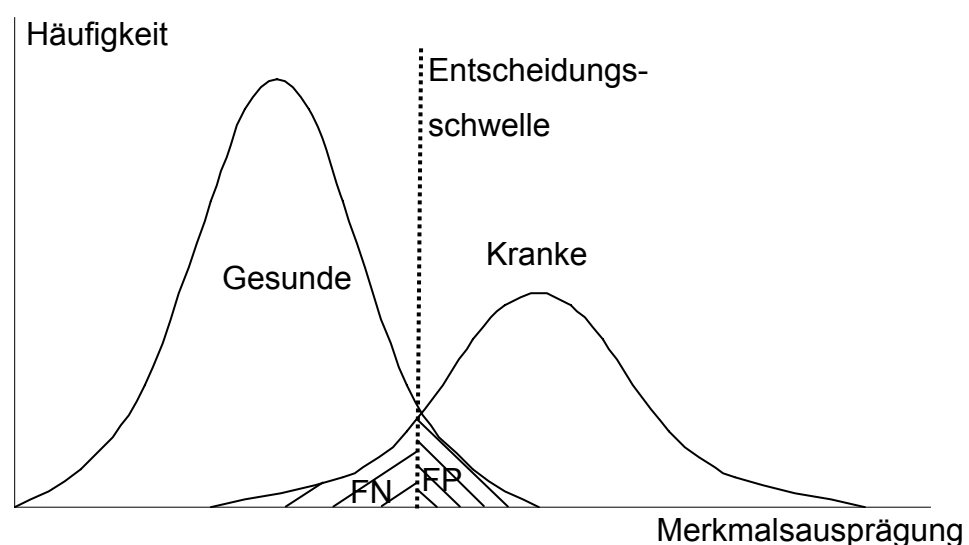
Die Sensitivität beschreibt die Fähigkeit eines Tests, Kranke auch als krank zu identifizieren, die Spezifität, wahrhaftig Gesunde als gesund zu erkennen.

Die zusammenfassende Maßzahl ist die **accuracy** (Treffsicherheit). Sie wird berechnet, indem die Zahl aller richtigen Befunde, sowohl positiv als auch negativ, durch die Zahl aller Befunde dividiert wird. Dieser Wert ist von der Prävalenz der Kranken in der untersuchten Stichprobe abhängig.

Die **normalcy rate** ist ein besserer Indikator für die wahre Spezifität einer Studie. Sie gibt richtig negative Ergebnisse an Patienten mit einer geringen Krankheitswahrscheinlichkeit (z. B. unter 3 Prozent bei Zaret et al. 1995) wieder und ist definiert als Anzahl der Patienten mit geringer Krankheitswahrscheinlichkeit und normalem Szintigramm dividiert durch Anzahl der Patienten mit geringer Krankheitswahrscheinlichkeit.

## 2.8 Receiver-Operator-Characeristics

„Receiver-Operator-Characeristics“ (ROC) stellt einen Test dar, der Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von einer variablen Entscheidungsschwelle wiedergibt. Zur visuellen Verdeutlichung werden die statistischen Werte für alle möglichen Entscheidungsschwellen (Cut-Off-Werte) in einem Koordinatensystem aufgetragen. Alle ermittelten Kombinationen aus Sensitivität und Spezifität können dann auf der ROC-Kurve abgelesen werden.



*Abb. 2.5: Häufigkeitsverteilung einer Merkmalsausprägung in einer gesunden und einer kranken Population; Anzahl der richtig (RP) und falsch positiven (FP) bzw. der richtig (RP) und falsch negativen (FN) Befunde, abhängig von der Entscheidungsschwelle eines Tests (nach Patton et al. 1978, Metz 1978).*

Um die Güte eines Tests beurteilen zu können, wird die Differenzierungsfähigkeit des Tests in Hinblick auf den Gesundheitszustand des Patienten betrachtet. Die Grenzen zwischen gesund und krank sind oft fließend, so dass es zu Überschneidungen in Abhängigkeit von der Entscheidungsschwelle kommt (Abb. 2.5).

Wird die Entscheidungsgrenze in den Normalbereich verschoben, erhöht sich die Sensitivität des Tests wegen der Abnahme falsch-negativer Ergebnisse. Zugleich wird aber die Spezifität des Tests vermindert, weil die Anzahl falsch-positiver Befunde zunimmt. Die Höhe der Entscheidungsschwelle wird entspre-

chend den Anforderungen an den Test gewählt. Zu jeder Grenze kann auf die entsprechende Sensitivität und Spezifität geschlossen werden.

Werden nun diese Wertepaare in einem Diagramm aufgetragen, entsteht die ROC-Kurve; abhängig von der Entscheidungsschwelle können die zugehörigen Werte-Kombinationen abgelesen werden (Abb. 2.6).

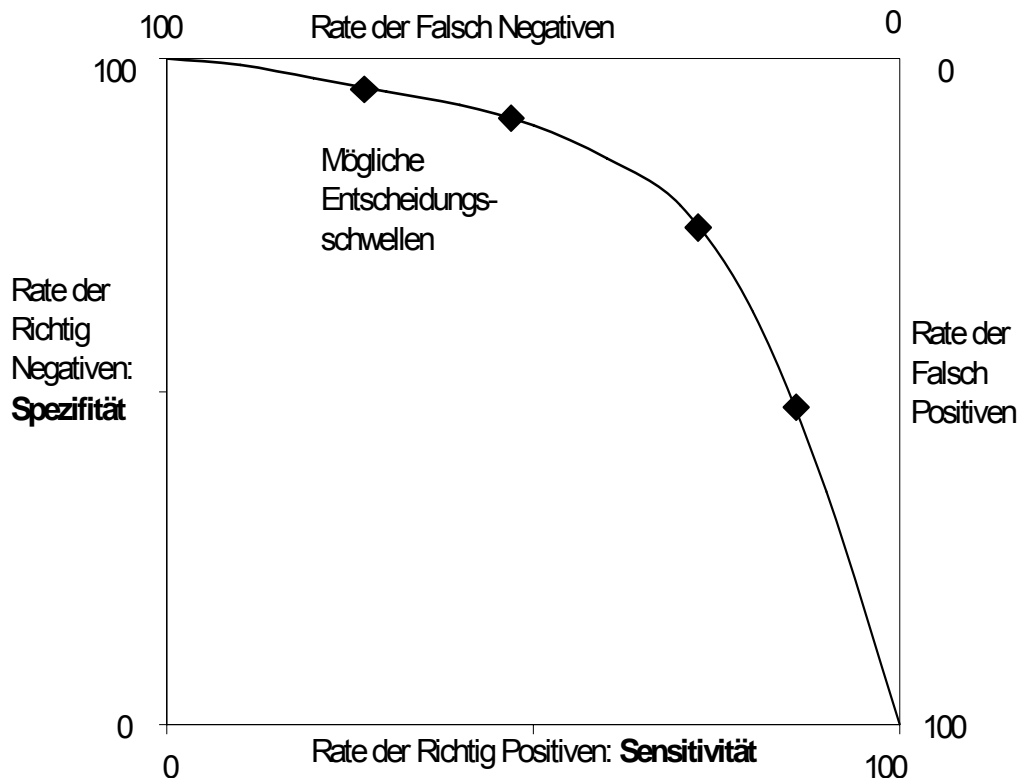


Abb. 2.6: Beispiel einer ROC-Kurve mit möglichen Entscheidungsschwellen (♦).

Um auf den wirklichen Gesundheitszustand schließen zu können, werden bei bekannter Sensitivität und Spezifität die prädiktiven Werte bei einem positiven und negativen Testergebnis errechnet. Diese sogenannte Nachtestwahrscheinlichkeiten hängen von Sensitivität, Spezifität, Vortestwahrscheinlichkeit und der Prävalenz der Erkrankung im Patientenkollektiv ab.

In Abb. 2.7 ist die Abhängigkeit des positiven und negativen prädiktiven Werts eines diagnostischen Tests von der Prävalenz bei einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 80 Prozent dargestellt.

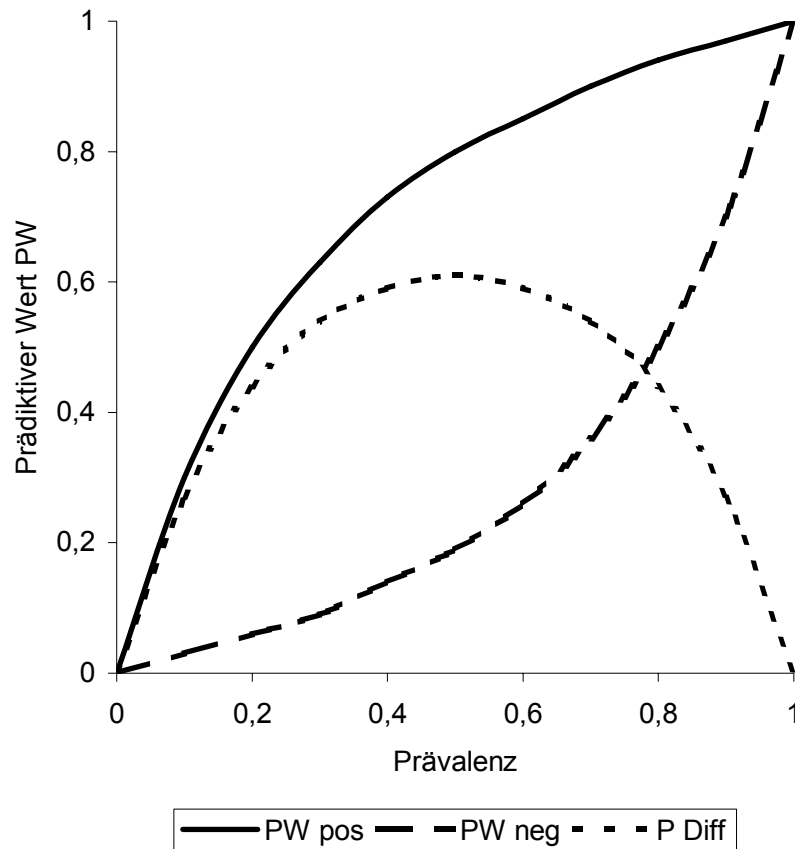


Abb. 2.7: Positiver und negativer prädiktiver Wert (PW pos und PW neg) und die Differenz aus PW pos und PW neg (P Diff), abhängig von der Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz) für einen Test mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 80 Prozent (Hamilton et al. 1978).

Bei gegebener Prävalenz (Vortestwahrscheinlichkeit) besteht der Informationsgewinn in der Differenz aus positivem und negativem prädiktiven Wert (Hamilton et al. 1978). Den höchsten Informationsgehalt wird bei annähernd gleichen Werten für Sensitivität und Spezifität bei einer Prävalenz der Erkrankung von 50 Prozent gewonnen.

### **3. Methode**

#### **3.1 Untersuchung, Datenakquisition und digitale Verarbeitung**

Zur Myokardperfusionsszintigraphie gehören die Vorbereitung und Belastung des Patienten sowie die Datenakquisition und digitale Verarbeitung der entstehenden Daten.

##### **3.1.1 Vorbereitung der Patienten**

Vor Beginn der Untersuchung durften die Patienten ein kleines Frühstück zu sich nehmen. Soweit es die klinische Situation erlaubte, wurden die Patienten angehalten, ihre Medikamente nicht einzunehmen. Davon ausgenommen waren antihypertensive Medikamente, um akute Bluthochdruckkrisen zu vermeiden.

##### **3.1.2 Ergometrie**

Die Patienten werden soweit möglich auf einem Fahrradergometer belastet (siehe Abschnitt 2.3.1). Dies geschieht ansteigend in 25-Watt-Schritten, bis die altersabhängige Herzsollfrequenz erreicht ist. Ein EKG wird kontinuierlich mitgeschrieben, um Veränderungen dokumentieren zu können. In Minutenabständen werden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen.

Parameter, die Belastung vorzeitig zu beenden, stellen laut Woldman et al. (1996) eine mittelgradige bis starke, progrediente pectanginöse Symptomatik sowie andere intolerable Symptome wie Dyspnoe, Erschöpfung, Vertigo oder Nausea dar. Ferner sollte ein Blutdruckabfall von mehr als 20 mmHg sowie ein exzessiver Blutdruckanstieg über 250 mmHg systolisch bzw. 130 mmHg diastolisch zum Abbruch führen. Weitere Kriterien sind ventrikuläre Extrasystolie

LOWN-Klasse IVb oder höher, AV-Block 3. Grades oder eine ST-Strecken-Hebung von mehr als 1 mm (ohne Q-Welle).

### **3.1.3 Ausreichende Belastung**

Zur Beurteilung der ausreichenden Belastung gelten die folgenden Kriterien:

- Doppelprodukt Herzfrequenz unter Belastung multipliziert mit systolischem Blutdruck unter Belastung [ $\text{mmHg} \times \text{sec}^{-1}$ ] sowie
- Herzfrequenz unter Belastung, bezogen auf die alterabhängige Pulsgrenze.

$$\frac{\text{Herzfrequenz unter Belastung}}{\text{altersabhängige Pulsgrenze}} \times 100$$

### **3.1.4 Untersuchungsprotokoll**

Es wurde ein 1-Tages-Protokoll mit der Reihenfolge der Aufnahme Belastung – Ruhe verwendet (s. S. 17). Bei maximaler Belastung wurden den Patienten 370 MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin intravenös injiziert und anschließend die Ergometrie zwei Minuten fortgesetzt. Die Belastungsstudie erfolgte eine Stunde nach der Ergometrie. Nach einer Ruhephase von zwei Stunden wurde den Patienten für die Ruheaufnahme nochmals  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin injiziert, wenn bei der Untersuchung unter Belastung ein pathologischer Befund auftrat. Diesmal wurden die Patienten gebeten, eine fettreiche Mahlzeit zu sich zu nehmen, um eine Entleerung der Gallenblase zu provozieren. Nach einer Stunde wurde die Ruheaufnahme durchgeführt (Abb. 3.1).

Bei wenigen Patienten wurde ein 2-Tages-Protokoll angefertigt. Dabei wird die Aufnahme unter Belastung bzw. in Ruhe an verschiedenen Tagen durchgeführt.

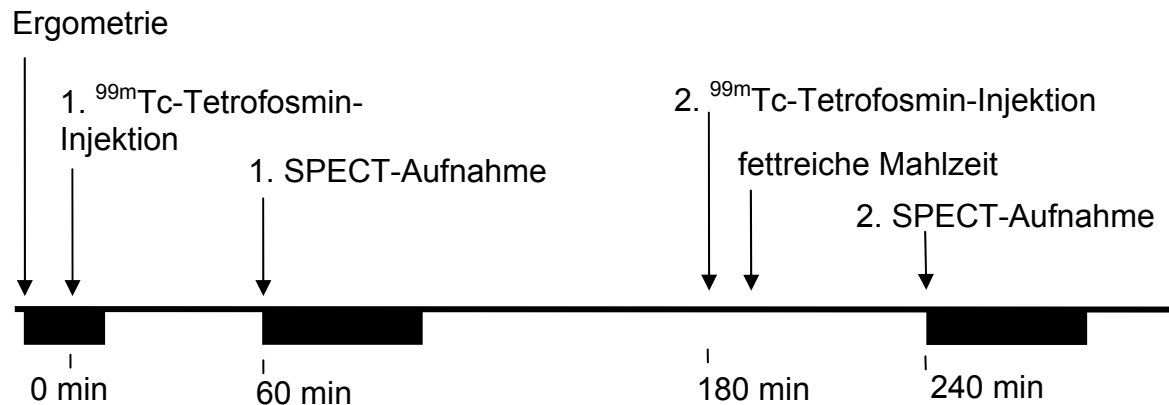


Abb. 3.1: 1-Tages-Untersuchungsprotokolle (Belastungs-Ruhe-Studien).

### 3.1.5 Datenakquisition und digitale Verarbeitung

Die Szintigramme wurden mit einer rotierenden Gammakamera in SPECT-Technik aufgenommen, wobei der Patient auf dem Rücken lag. Der Kamerakopf wurde nah am exzentrisch gelegenen Herzen, dem Rotationszentrum der Kamera, vorbeigeführt. Zur Anwendung kam ein All-purpose-Kollimator. Für die Myokardsszintigramme wurden  $^{99m}\text{Tc}$ -typische Energiefenster für die Strahlenenergie von 140 keV verwendet.

Aus den so gewonnenen und gefilterten Rohdaten wurde durch Rückprojektion eine 3D-Abbildung des Objekts erzeugt, aus dem dann transversale Schnittbilder des Thorax berechnet werden konnten. Daraus ließen sich horizontale und vertikale Sagittalschnitte sowie Koronarschnitte des Myokards erzeugen (s. S. 20). Aus den Schnittbildern wurden durch Polarkoordinatentransformation Polarbilder erzeugt.

Zur digitalen Verarbeitung wurden die Software MyoSpect<sup>®</sup> der Firma Segami, eine Mirage-Workstation sowie ein Massenspeicher verwendet.

Das Programm MyoSpect<sup>®</sup> kann Rekonstruktionen und Ausgabe von ein, zwei oder drei Datensätzen gleichzeitig ausführen. Diese beiden Arbeitsschritte können auf zwei Bildschirmteilen ausgegeben werden. Ferner können automatisch



im Anschluss an Berechnungen unterschiedliche Berichte mit Kurz- und Längsachsenstudien und Polar Plots erstellt werden.

Für jeden Datensatz werden folgende Schritte durchgeführt:

Nach Starten des MyoSpect-Programmes werden die jeweiligen Rohdaten der Transversalstudien unter Belastung und in Ruhe aus dem Massenspeicher in das Programm MyoSpect<sup>®</sup> geladen. Dazu erfolgt eine Auswahl der zu bearbeitenden Studien aus einer Liste, die alle vorhandenen Daten des jeweiligen Patienten enthält. Erst werden die Aufnahmen unter Belastung geladen, dann die in Ruhe.

Im folgenden Schritt können die Rohdaten gesichtet und auf Bewegungsartefakte kontrolliert werden (Abb. 3.2). Dazu werden eine bewegte Projektion in Ruhe und eine unter Belastung auf dem Bildschirm ausgegeben (Cinegramme). Dieser Schritt dient ebenso der Kontrolle der Schlüssigkeit der Rohdaten, der Schwächungsartefakte sowie grob pathologischer Aufnahme des Radiopharmazeutikums.

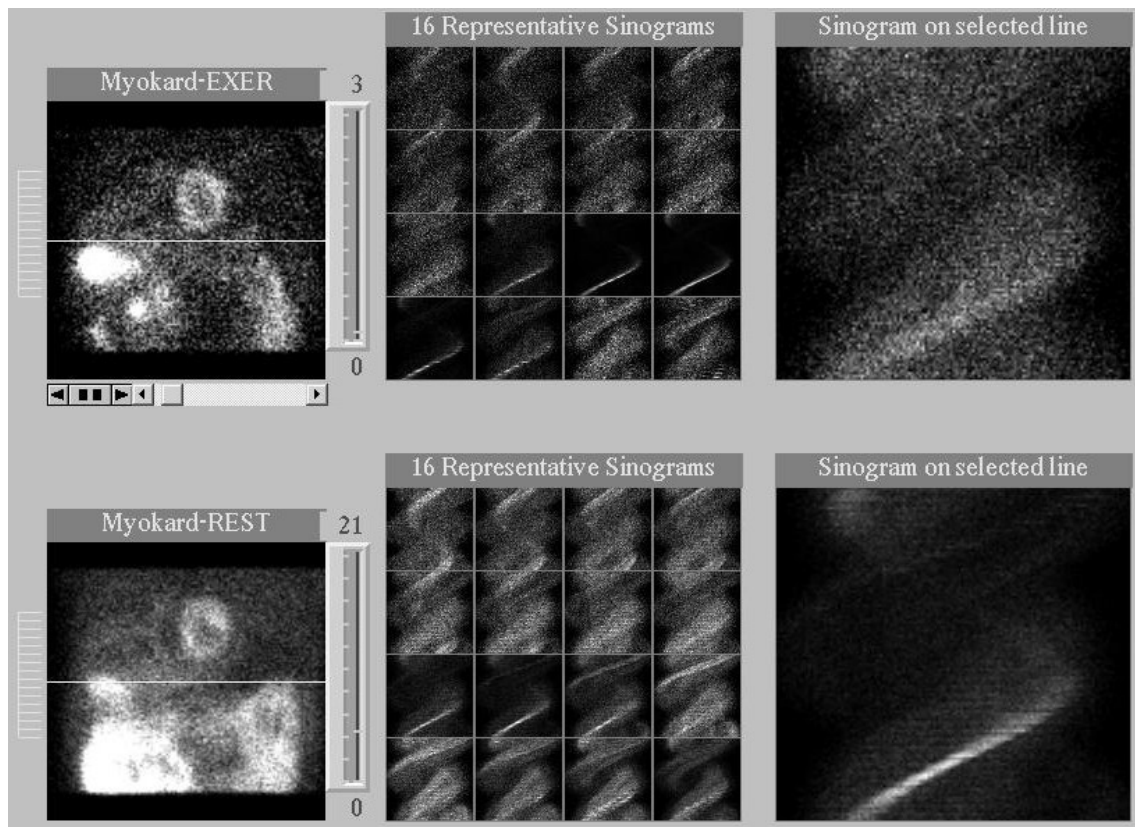


Abb. 3.2: Übersicht zur groben Überprüfung der Rohdaten (oben Belastungsstudie, unten Ruhestudie).

Ist eine Bewegungskorrektur notwendig, kann sie an dieser Stelle durchgeführt werden. Zu diesem Zeitpunkt wird auch ein Filterwechsel vorgenommen (Abb. 3.3). MyoSpect® bietet verschiedene standardisierte Filter an. Dazu zählen Butterworth, Hamming Hanning, Shepp Logan, Shepp Logan Hann sowie Parzen. In dieser Arbeit wurden für die Filterung der  $^{99m}\text{Tc}$ -Aufnahmen unter Belastung und in Ruhe jeweils ein Butterworth-Filter, cut-off bei 0,4 und order 4, verwendet.

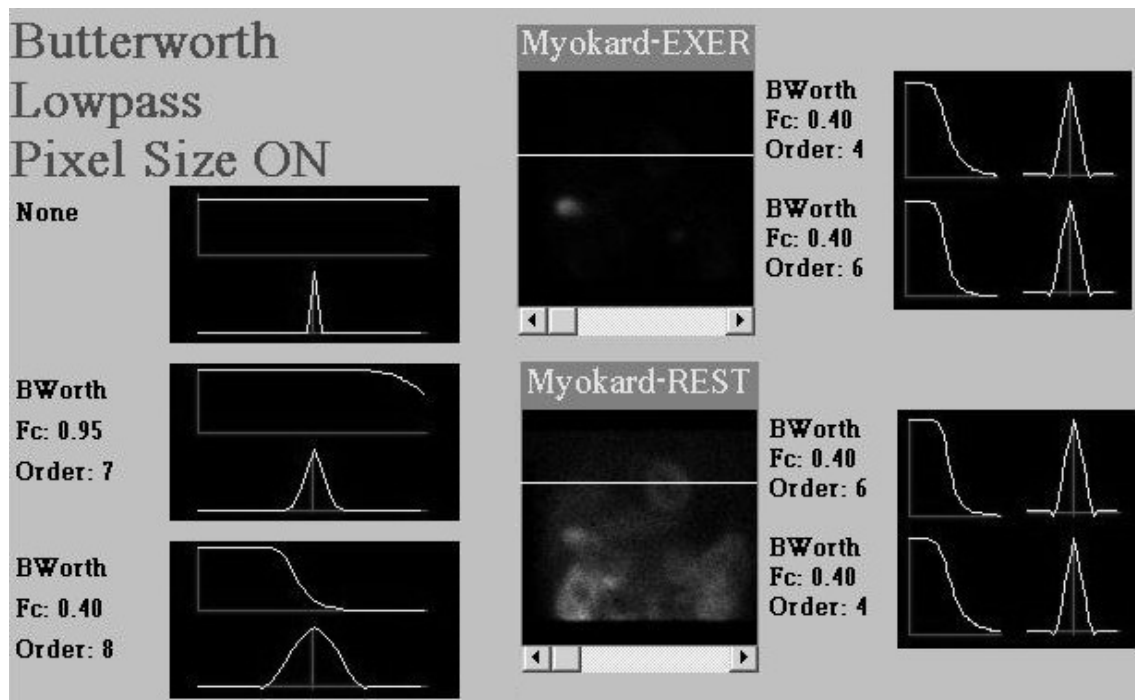
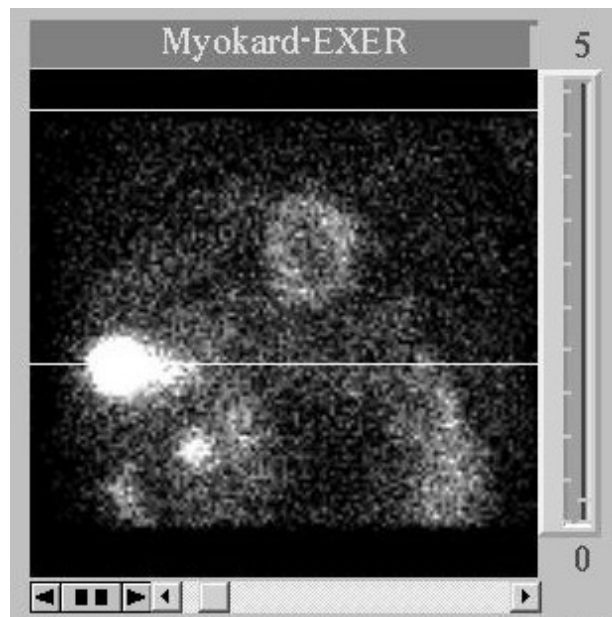


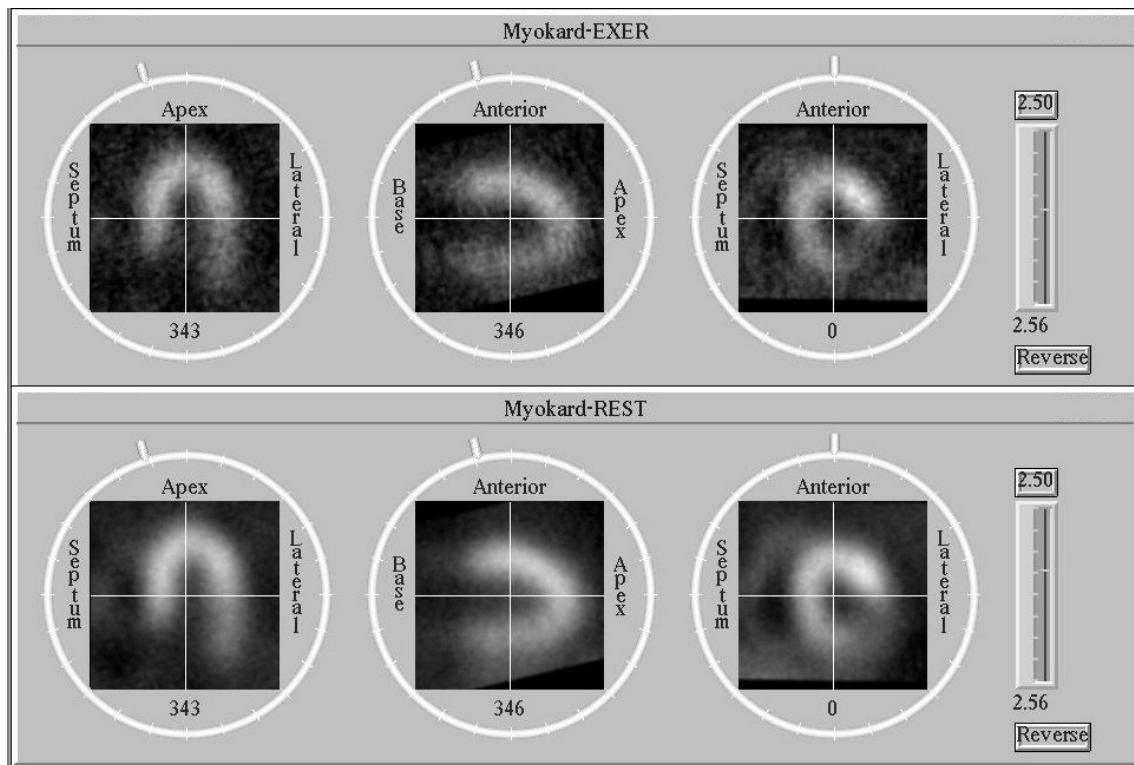
Abb. 3.3: Filterwechsel. Im linken Bildteil sind mögliche Filtertypen aufgeführt, im rechten Abbildungsteil wurde „order 6“ auf „order 4“ erniedrigt. Der cut-off wurde beibehalten (Fc: 0,40).

Im weiteren Verlauf der Datenbearbeitung kann mit Hilfe von zwei horizontalen Linien das Herz grob eingegrenzt werden (Abb. 3.4). Im Cinegramm können die Linien nach kranial oder kaudal geschoben werden, um das Herz in das Zentrum der beiden Linien zu rücken. Dies kann sowohl einzeln als auch en bloc geschehen. Die Rekonstruktion wird im Folgenden automatisch durchgeführt.



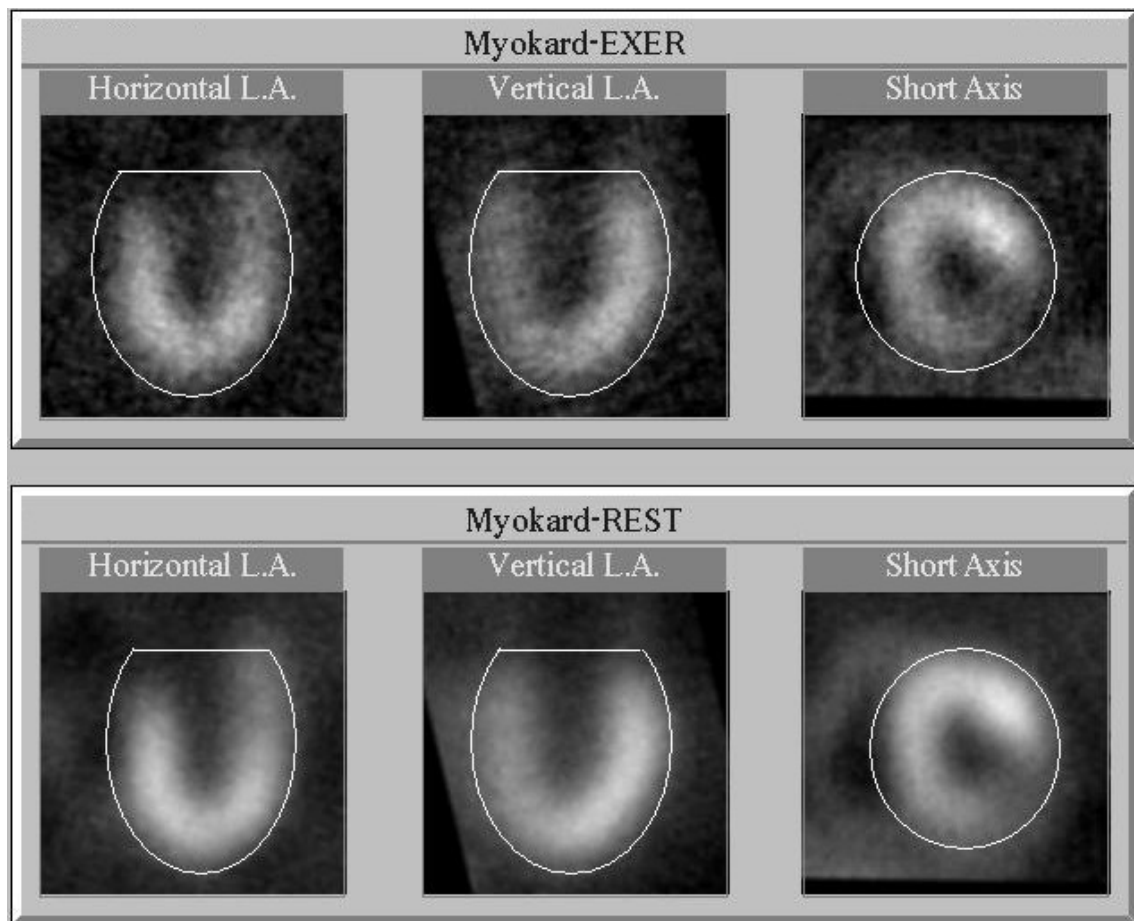
*Abb. 3.4: Vorbereitung der Rekonstruktion. Die zwei horizontalen Linien dienen der groben Eingrenzung des Herzens, um extrakardiale Aktivität zu eliminieren. Beispielhaft wird dies für eine Studie unter Belastung dargestellt.*

Um Defektgrößen bei unterschiedlichen Patienten vergleichen zu können, ist eine Angleichung auf eine einheitliche Größe notwendig. Dazu werden die einzelnen Defekte in Verhältnis zum gesamten Herzen gebracht. Der Zoomfaktor lässt sich stufenlos per Mausklick einstellen und ist für Studien unter Belastung und in Ruhe gleich. Ebenso lässt sich eine Zentrierung, Drehung und Rotation erreichen. Dazu stellt MyoSpect® das Myokard in transversaler, anteriorer und lateraler Projektion dar. Diese Schnitte orientieren sich entweder parallel oder senkrecht an der Körperachse. Da die Lage der Herzachse, bezogen auf die Körperlängsachse, aber individuell stark variiert, kann eine Drehung bei den transversalen und sagittalen Schnittbildern und damit eine Standardisierung notwendig werden. Diese Arbeitsschritte lassen sich synchronisiert für die Studien unter Belastung und in Ruhe, aber auch einzeln durchführen. Die Wiedergabe der bearbeiteten Referenzbilder auf dem Bildschirm ist beliebig oft und individuell möglich (Abb. 3.5).



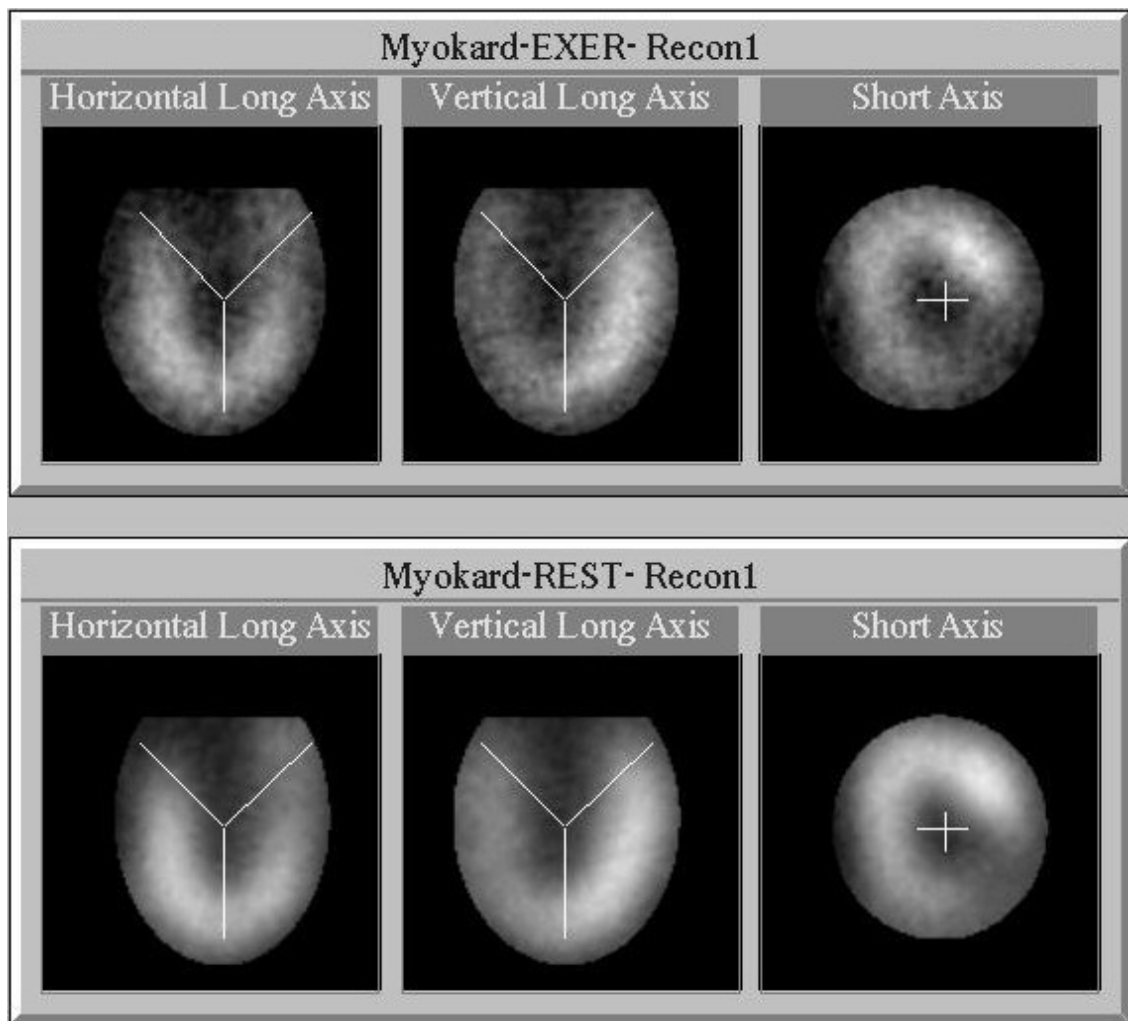
*Abb. 3.5: Zoom, Zentrierung, Drehung und Rotation der Referenzbilder. Dargestellt sind links die horizontale bzw. in der Mitte die vertikale Längsachse, rechts die Kurzachse.*

Im Folgenden findet eine Markierung der Bilder statt, um Streustrahlung zu beseitigen. Über den transversalen, anterioren und lateralen Projektionen befinden sich Ellipsen zum genauen Markieren der Herzränder. Ansatzweise stimmen diese Standardbegrenzungen mit den Herzrändern überein. Es erfolgt eine Begutachtung, ggf. auch eine Korrektur, so dass das Herz möglichst genau von der Ellipse begrenzt wird, Myokardanteile aber nicht abgeschnitten werden (Abb. 3.6).



*Abb. 3.6: Markierung der Referenzbilder mit Hilfe von ellipsoiden und runden bzw. ovalen Masken. Dargestellt sind links die horizontale bzw. in der Mitte die vertikale Längsachse, rechts die Kurzachse.*

Der nächste Schritt beinhaltet eine Markierung der Herzkammer in den drei orthogonal aufeinander stehenden Projektionsebenen. In der transversalen und lateralen Projektion findet sich ein Ypsilon („Y“), in der anterioren Ansicht stellt außerdem ein Plus („+“) das Zentrum der linken Herzkammer dar. Diese Zeichen können nach Bedarf mit der Maus verschoben werden (Abb. 3.7). Daraufhin kann eine Übersicht zur Qualitätskontrolle angezeigt werden und eine Speicherung der Rekonstruktion stattfinden.



*Abb. 3.7: Markierung der Herzkammer. Dargestellt sind links die horizontale bzw. in der Mitte die vertikale Längsachse, rechts die Kurzachse.*

MyoSpect® gibt zum Abschluss einen zusammenfassenden Bericht aus, der gespeichert, kommentiert und ausgedruckt werden kann (Abb. 3.8). Dieser enthält nach automatischen Berechnungen in Form einer 3D-Quantifizierung die relative Aktivitätsanreicherung des Radiopharmazeutikums in drei Kurzachsenschnitten, einem horizontalen und einem vertikalen Längsachsschnitt sowie für die drei Versorgungsgebiete der Koronararterien (RIVA, RCA und RCX). Die Berichte für die einzelnen Patienten werden ausgedruckt.

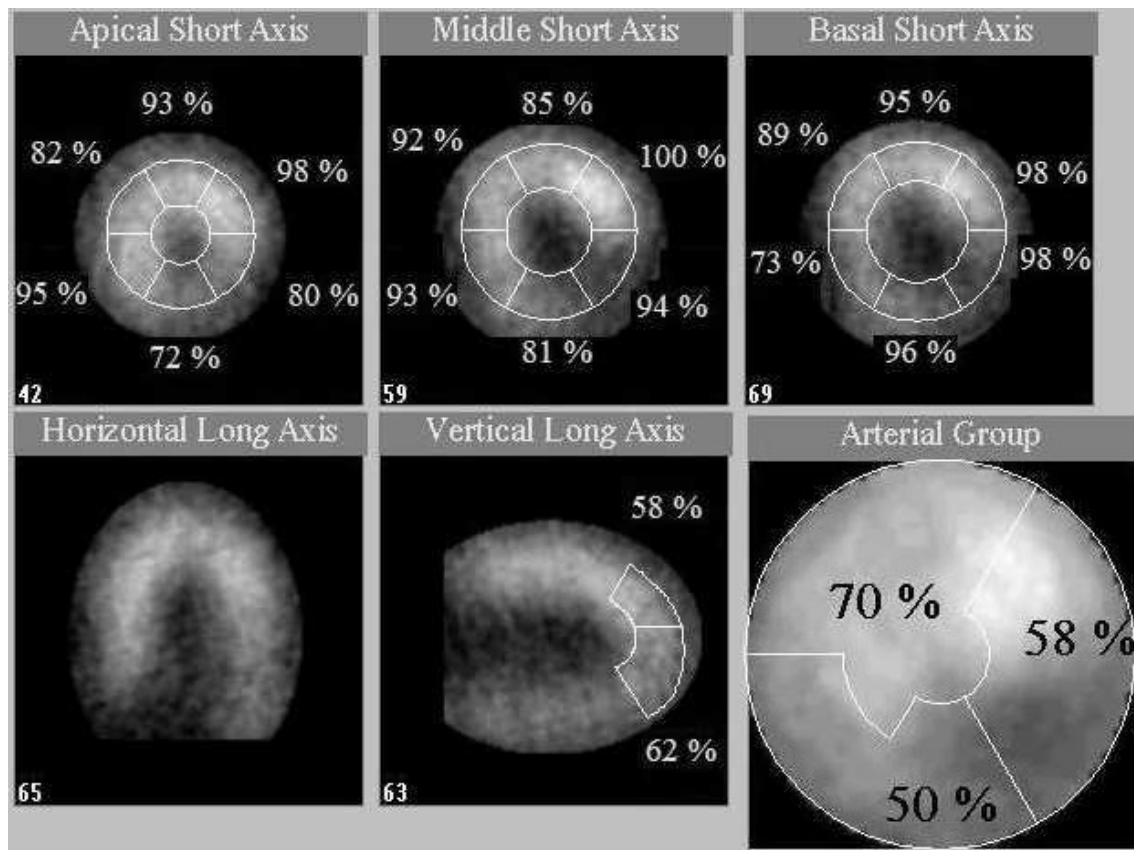


Abb. 3.8: Ausschnitte aus dem Ergebnisbericht für jeden Patienten für die Studie unter Belastung. Zu entnehmen sind die relative Aktivitätsanreicherung des Radiopharmazeutikums in drei Kurzachsenschnitten, einem horizontalen und einem vertikalen Längsschnitt sowie für die drei Versorgungsgebiete der Koronararterien (RIVA, RCA und RCX).

Für die weitere statistische Bearbeitung waren folgende Werte aus Abb. 3.8 für die relative Aktivitätsanreicherung von Bedeutung (Tab. 3.1):

|                                   |                     |
|-----------------------------------|---------------------|
| Apikale Kurzachse                 | 6 Segmente          |
| Mittlere Kurzachse                | 6 Segmente          |
| Basale Kurzachse                  | 6 Segmente          |
| Vertikale Längsachse (Apexregion) | 2 Segmente          |
| RIVA, RCA und RCX                 | jeweils ein Segment |

Tab. 3.1: 20-Segmente-Modell für die Quantifizierung der relativen Aktivitätsanreicherung.

Die Ergebnisse der Myokardszintigraphie liegen also in einem 20-Segmente-Modell vor. Hinzu kommen noch die relativen Aktivitätsanreicherungen in den Versorgungsgebieten der Koronararterien.



## **3.2 Validierung**

Zur Validierung der Myokardszintigraphie wurde mit Microsoft Access® eine Datenbank erstellt, in der Patientenfakten, Myokardszintigraphie- und Koronarbefunde sowie anamnestische Daten gespeichert wurden. Die benutzerfreundliche Oberfläche erlaubt es, Daten schnell und übersichtlich einzugeben und abzurufen. Dazu gehören Daten zur Anamnese und Risikofaktoren, ferner Ergebnisse von Ventrikulographien (Lokalisation, Motilität und Auswurfraction), Angiographien (Stenoselokalisation und -grad) und PTCA (Stenosegrade vor und nach Intervention). Ebenso wurden die Ergebnisse der Myokardszintigramme den Patienten zugeordnet (Tab. 3.1).

### **3.2.1 Angiographie als Referenzmethode**

Als Referenzmethode für die Myokardszintigraphie wurde die Koronarangiographie verwendet. Der große Vorteil der Szintigraphie im Vergleich zur Herzkatheterdiagnostik ist das nicht-invasive Vorgehen. Als Referenzmethode für diese Arbeit wurde die Linksherzkatheteruntersuchung angewendet (Laevokardiographie). Der Zugang zum Gefäßsystem erfolgt über eine perkutane Punktion unter Lokalanästhesie in die Arteria femoralis oder die Arteria brachialis in Seldinger-Technik.

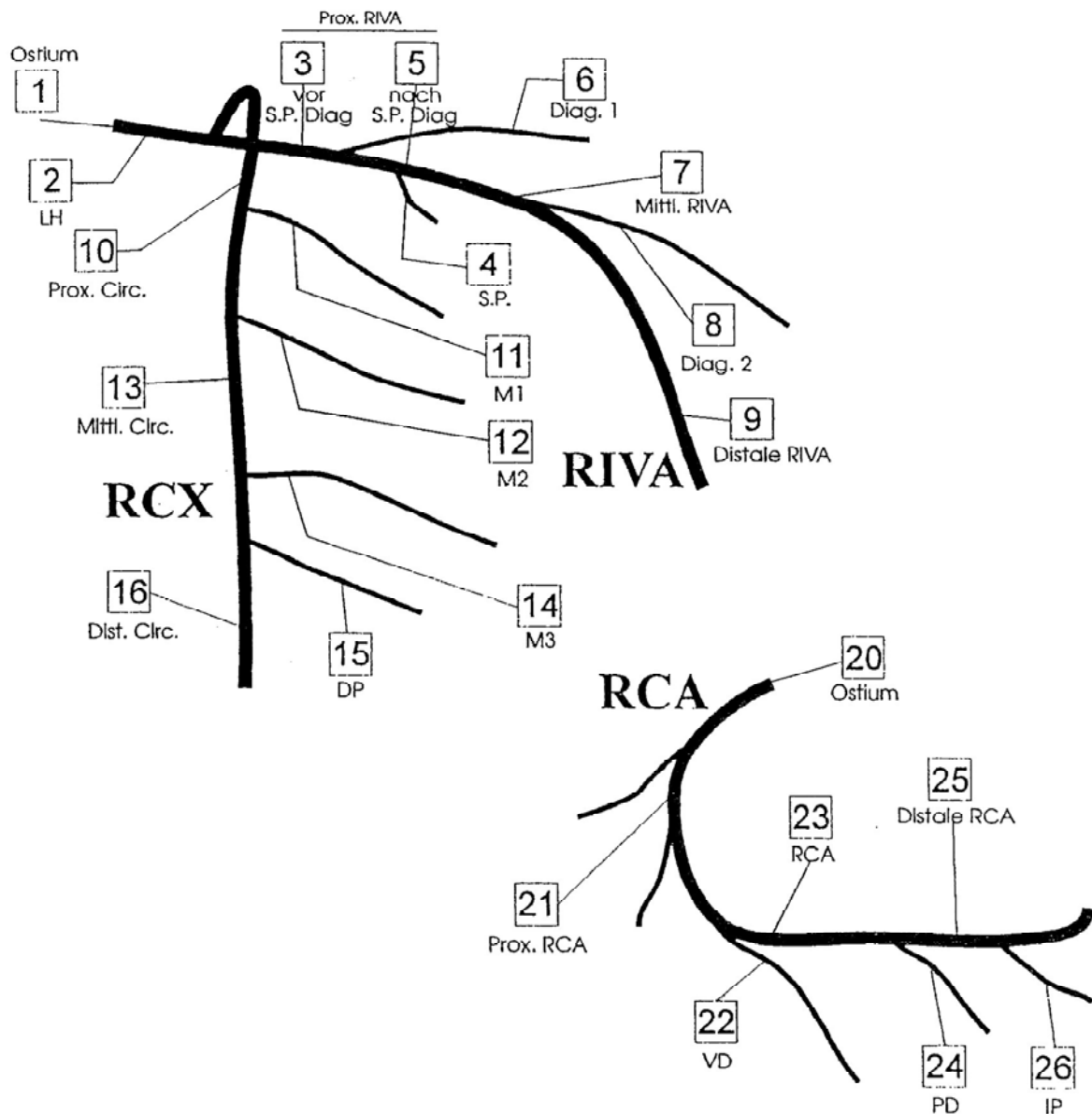
Das retrograde Vorschieben des Katheters erfolgt unter Röntgenkontrolle bis zur Aorta und über die Aortenklappe in den linken Ventrikel.

Die Cineangiographie bzw. Cineventrikulographie dient der Funktionsanalyse. Mit Hilfe verschiedener mathematischer Modelle können Ventrikelvolumina, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen und die Auswurfraction errechnet werden. Ferner können linksventrikulären Wandbewegungsstörungen zur Beschreibung von segmentalen Myokarddefekten erfasst werden. Es kann zwischen Hypo-, Dys- und Akinesien unterschieden werden. Hypokinesien können Hinweis auf eine hochgradige Stenosierung der den betreffenden Wandbezirk versorgenden Koronararterie sein.

Durch Kontrastmittelinjektionen in das rechte oder linke Koronarostium lassen sich Ausmaß, Schweregrad (mit Prozentangabe) und die Lokalisation von Koronarstenosen, mitunter auch größerer Kollateralen, darstellen. Die angiographische Darstellung aller Abschnitte der Koronararterien und etwaiger Koronararterienstenosen ist durch Mehrfachdarstellung in unterschiedlichen Projektionen möglich. Vorteil dieser Methode ist, dass direkt in derselben Sitzung bei entsprechender Indikation eine Stenose dilatiert werden kann.

Mögliche Komplikationen dieser invasiven Diagnostik sind Extrasystolen, Herzrhythmusstörungen, Blutungen, Infektionen, Thrombosen und Thromboembolien, Gefäßverletzungen (in der Folge Aneurysma spurium), Herzrhythmusstörungen, Allergien gegen Kontrastmittel, Nachblutungen, Nierenversagen, Überfunktion der Schilddrüse, Verletzung des Herzens, aber auch Schock, zerebrovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt und Tod (Erdmann 1991). Ferner ist die Angiographie mit einer hohen Strahlenexposition verbunden, zusätzlich ist sie sehr kosten- und personalintensiv.

Die Befunde der Koronarangiographie basieren auf einer Einteilung der Koronargefäße in 26 Abschnitte (Abb. 3.9). Die Stenosegrade wurden von erfahrenen Ärzten in der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie, der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. B. Maisch) bestimmt. Koronarangiographie bzw. Kontrastventrikulographie fanden im Abstand von höchstens drei Monaten zur Myokardszintigraphie statt.



**RIVA:** R. interventricularis ant.  
**RCX:** R. circumflexus  
**LH:** linker Hauptstamm  
**Circ.:** R. circumflexus  
**LAD:** Rr. atrioventriculares  
**Marg.:** R. marginalis sin.  
**M1:** 1. Marginalast  
**M2:** 2. Marginalast  
**M3:** 3. Marginalast  
**1. D:** 1. Diagonalast  
**2. D:** 2. Diagonalast  
**SP:** Rr. septales  
**DP:** R. descendens posterior

**RCA:** B: Arteria coronaria dextra  
**IP:** R. interventricularis posterior  
**PD:** R. posterolateralis dexter  
**VD:** R. ventricularis dexter

Abb. 3.9: Kodierung für die Lokalisation der Koronarstenosen

### **3.2.2 Versorgungstyp**

Das Herz wird anatomisch bedingt auf verschiedene Weise mit Blut perfundiert. Beim ausgeglichenen Typ, der in 80 Prozent der Fälle vorliegt, versorgt die linke Koronararterien (LCA) die Vorderwand des linken Ventrikels und den größten Teil des Kammerseptums, während die rechte Koronararterie (RCA) für den rechten Ventrikel und die diaphragmale Hinterwand zuständig ist. Diese Versorgungsgebiete sind aber variabel. Laut Lohr (2001) tritt bei jeweils zehn Prozent der Probanden ein Rechts- bzw. Linksversorgungstyp auf. Beim erstgenannten greift die rechte Koronararterie dorsal noch weit auf die Wand der linken Kammer über und versorgt auch den größten Teil der Kammerscheidewand.

Beim Linkstyp dehnt sich das Versorgungsgebiet der linken Koronararterie dorsal auf die Wand der rechten Kammer und das gesamte Ventrikelseptum aus. Das Erregungsleitungssystem kann dabei vollständig in den Bereich der linken Koronararterie gelangen (Lippert 2000).

Diese Variabilität unterliegt einer erblichen Verteilung. Ihre Kenntnis ist wichtig bei der Diagnostik von Durchblutungsstörungen; sie kann für den Patienten vitale Bedeutung erlangen.

### **3.2.3 ROC-Analyse**

Die ROC-Kurven (Receiver-Operator-Characteristics) geben abhängig von einer Entscheidungsschwelle  $x$  verschiedene Paare von Sensitivität und Spezifität wieder (s. S. 31).

Es wurden unterschiedliche Grenzen für Stenosegrade festgelegt (mindestens 50, 60 bzw. 70 Prozent), in deren Höhe jeweils eine Stenose liegen musste. Befunde unterhalb dieses Stenosegrades wurden als gesund definiert. Die entsprechenden Szintigramme wurden zur Bestimmung der Spezifität genutzt.

Zur Auswertung von Myokardszintigrammen können visuelle und quantitative Verfahren eingesetzt werden. Visuelle Gesamtbewertungen erfolgen anhand von Polarbildern, wobei zwischen Gesamteindruck und Sektorenbewertung unterschieden werden muss. Die Skala reicht von 1 (unauffällig) bis 5 (ausgedehnte Defekte). Dieses System kann auf die visuelle Sektorenbewertung übertragen werden. Hierbei werden Polarbilder in 29 Sektoren unterteilt und diese dann visuell bewertet.

Diese Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der quantitativen Auswertung von speziellen Polarbildern, wobei der relativen Nuklidaufnahme unter Belastung und in Ruhe in den einzelnen Sektoren Beachtung geschenkt wird. Die entsprechenden Berechnungen wurden mit dem Computerprogramm MyoSpect<sup>®</sup> durchgeführt.

Normalkollektive werden aus gesunden Patienten nach Geschlechtern getrennt gebildet. Zum Vergleich mit pathologischen Befunden wird aus Szintigraphiewerten der gesunden Patienten für jeden einzelnen Sektor des Polarbildes jeweils der Median berechnet. Dieser stellt die „normale“ Nuklidanreicherung in jedem Sektor dar.

In der Validierung wurden für jede Entscheidungsschwelle  $x$  von Median-100 bis Median+100 solche Polarbilder als pathologisch angesehen, in denen mindestens  $i$  Sektoren eine relative Nuklidanreicherung unter Belastung  $< x$  eintrat (mit  $i = 1, 2$  und  $3$ ). Die übrigen Sektoren wurden als regelmäßig gewertet.

Jede einzelne Entscheidungsschwelle  $x$  wurde individuell aus dem Normalkollektiv-Median errechnet, so dass sich für jede Schwelle  $x$  ein Wertepaar aus Sensitivität und Spezifität bestimmen ließ.

Um jeweils die Fehler erster und zweiter Art möglichst klein zu halten, wurden diejenigen Entscheidungsschwellen gewählt, bei denen die Differenz zwischen Sensitivität und Spezifität am kleinsten ist.

Ferner wurden zum einen alle Äste der Koronararterien zur Validierung einbezogen (Abb. 3.9), zum anderen nur die Hauptäste betrachtet (Tab. 3.2).

| Hauptäste        | Koronargefäß |
|------------------|--------------|
| 1, 2, 3, 5, 6, 7 | RIVA         |
| 10, 11, 13       | RCX          |
| 20, 21, 23, 25   | RCA          |

*Tab. 3.2: Hauptäste der Koronargefäße.*

Für jede Entscheidungsschwelle wurde auch in Abhängigkeit von der Höhe der Gefäßstenose die Anzahl der richtig-positiven und -negativen sowie der falsch-positiven und -negativen Szintigramme errechnet.

## **4. Patienten**

### **4.1 Patientenkollektiv**

In die Studie wurden 198 Patienten aufgenommen, die in der Zeit vom 6. Februar 2002 bis 8. August 2003 in der Abteilung für klinische Nuklearmedizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. T. M. Behr) untersucht wurden. Es handelt sich um 133 Männer und 65 Frauen. Zusätzlich liegen bei den Patienten Koronarangiographiebefunde vor, die im Abstand von höchstens drei Monaten in der kardiologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg durchgeführt wurden. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten, bei denen eine PTCA oder ACB durchgeführt worden war.

#### **4.1.1 Altersstruktur**

Das Durchschnittsalter der 198 Patienten betrug 63,5 Jahre (Minimum und Maximum: 33 und 85 Jahre). Die Standardabweichung liegt bei 10,0 Jahren.

Die männlichen Patienten waren im Durchschnitt 62,6 Jahre alt (33 bis 85 Jahre), die weiblichen 65,2 Jahre (36 bis 85 Jahre). Die Standardabweichung beträgt 9,6 bzw. 10,9 Jahre.

#### **4.1.2 Klinische Befunde und Begleiterkrankungen**

Der Studie liegen anamnestische Daten der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie, der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. B. Maisch) zugrunde. Die Fakten sind in Tab. 4.1 wiedergegeben.

|  |                        | Anzahl der Patienten |
|--|------------------------|----------------------|
| Angina pectoris                                    | bei starker Belastung  | 87                   |
|  | bei geringer Belastung | 21                   |
|  | Ruhe-AP                | 12                   |
| Herzinsuffizienz                                   | NYHA I                 | 31                   |
|  | NYHA II                | 25                   |
|  | NYHA III               | 12                   |
|  | NYHA IV                | 1                    |
| Fettstoffwechselstörung, Adipositas                |                        | 109                  |
| Nikotinabusus                                      | aktuell                | 21                   |
|  | früher                 | 31                   |
| arterielle Hypertonie                              |                        | 134                  |
| Diabetes mellitus                                  | Typ 1                  | 3                    |
|  | Typ 2, ohne Insulin    | 17                   |
|  | Typ 2, mit Insulin     | 11                   |
| Familiäre Belastung (kardiovaskuläre Erkrankungen) |                        | 19                   |
| regelmäßiger Alkoholkonsum                         |                        | 45                   |

Tab. 4.1: Klinische Daten der koronarangiographierten Patienten.

#### 4.1.3 Belastung der Patienten

Die Patienten wurden mit einem Fahrradergometer bis zur individuell maximalen Belastungsstufe belastet. Unzureichend belastete Patienten wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen. Bei 50 der szintigrafierten Patienten (25,2 Prozent) wurde die Ergometrie abgebrochen, bevor eine Herzfrequenz von mindestens 80 Prozent der altersabhängigen Pulsgrenze erreicht wurde. Bei 33 Patienten (16,6 Prozent) lag die Herzfrequenz über der altersabhängigen Pulsgrenze. Bei 98 Patienten erreichte das Doppelprodukt nicht den Wert von  $20\,000\text{ mmHg} \times \text{sec}^{-1}$  (Tab. 4.2, siehe auch Abschnitt 5.2.3).



| n = 171  | Mittelwert | Standard-<br>abweichung | Minimum | Maximum |
|--|------------|-------------------------|---------|---------|
| Belastungsstufe [Watt]   | 106,2      | 41,3                    | 20      | 200     |
| Herzfrequenz unter Belastung   | 119,2      | 20,6                    | 55      | 165     |
| systol. Blutdruck unter Belastung [mmHg]                               | 182,1      | 34,3                    | 100     | 250     |
| Doppelprodukt (s. Abs. 3.1.3) [mmHg × sec <sup>-1</sup> ]              | 22024      | 6424                    | 7150    | 37950   |
| Belastungsherzfrequenz, bezogen auf die altersabhängige Pulsgrenze [%] | 87,2       | 14,4                    | 43,8    | 121,6   |

Tab. 4.2: Ergometrieparameter der Patienten bei der <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin-Belastungsszintigraphie.

Bei 140 von insgesamt 171 der mit Ergometrie belasteten Patienten trat ein Abbruchkriterium, bei 27 zwei Abbruchkriterien und bei 3 Patienten drei Abbruchkriterien auf. Es galten die in Tab. 4.3 aufgeführten Abbruchkriterien.

| Abbruchkriterien                    | Anzahl der Patienten |
|-------------------------------------|----------------------|
| Erschöpfung                         | 34                   |
| Beinkrafterschöpfung                | 27                   |
| Dyspnoe                             | 40                   |
| Angina pectoris                     | 24                   |
| Blutdruckanstieg (syst.) > 220 mmHg | 17                   |
| Altersabhängige Pulsgrenze          | 33                   |
| ST-Veränderungen                    | 16                   |
| Rhythmusstörungen                   | 13                   |

Tab. 4.3: Art der Abbruchkriterien, die während der Ergometrie der mit <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin untersuchten Patienten aufgetreten sind.

Die übrigen 28 Patienten wurden mit dem Vasodilatator Dipyridamol von 25 bis 70 mg belastet. Antagonisiert wurde gegebenenfalls mit Theophyllin intravenös (Euphyllong®) von 60 bis 200 mg bis zum Wirkungseintritt. Dabei kam es zu einem Blutdruckabfall von 10 bis 20 mmHg und kompensatorischem Herzfrequenzanstieg von 20 Schlägen pro Minute.

#### 4.1.4 Ergebnisse der Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ergab bei 124 Patienten eine Stenose  $\geq 50$  Prozent.

| maximale Stenose     | Anzahl der Patienten<br>(n = 198) |
|----------------------|-----------------------------------|
| 0-9                  | 57                                |
| 10-19                | 1                                 |
| 20-29                | 3                                 |
| 30-39                | 8                                 |
| 40-49                | 5                                 |
| 50-59                | 17                                |
| 60-69                | 9                                 |
| 70-79                | 11                                |
| 80-89                | 17                                |
| 90-99                | 40                                |
| 100                  | 30                                |
| Stenosen < 50%       | 74                                |
| Stenosen $\geq 50\%$ | 124                               |
| Summe                | 198                               |

Tab. 4.4: Maximale Stenosegrade.

Während einer Koronarangiographie-Sitzung kann auch die maximale Gefäßstenose in den einzelnen Gefäßregionen bestimmt werden. Eine Stenose von  $\geq 50$  Prozent liegt bei 98 Patienten im RIVA vor, bei 67 Patienten im RCX, bei 75 Patienten im RCA und bei 9 Patienten im linken Hauptstamm (Tab. 4.5).

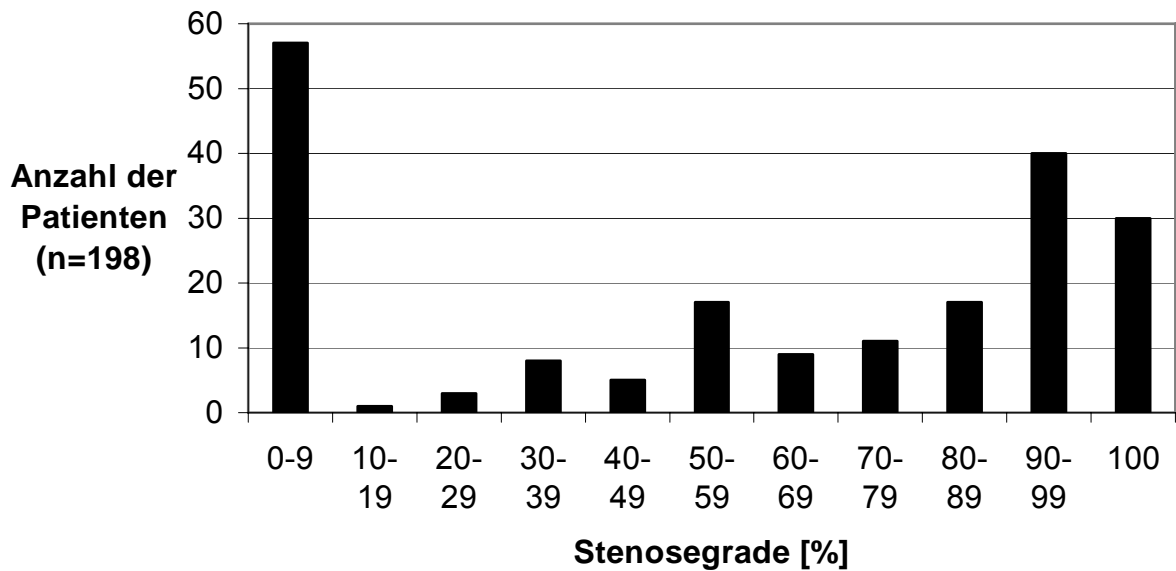


Abb. 4.1: Verteilung der maximalen Stenosegrade (Gesamtzahl der Patienten  $n = 198$ , Daten aus Tab. 4.4)

|                               | RIVA | RCX | RCA | Hauptstamm |
|-------------------------------|------|-----|-----|------------|
| 0-9                           | 83   | 117 | 108 | 175        |
| 10-19                         | 2    | 3   | 1   | 2          |
| 20-29                         | 3    | 1   | 2   | 5          |
| 30-39                         | 7    | 4   | 6   | 3          |
| 40-49                         | 5    | 6   | 6   | 4          |
| 50-59                         | 16   | 11  | 12  | 5          |
| 60-69                         | 13   | 6   | 6   | 3          |
| 70-79                         | 13   | 10  | 9   | 1          |
| 80-89                         | 18   | 14  | 12  | 0          |
| 90-99                         | 28   | 14  | 20  | 0          |
| 100                           | 10   | 12  | 16  | 0          |
| Summe:<br>Stenosen < 50%      | 100  | 131 | 123 | 189        |
| Summe:<br>Stenosen $\geq$ 50% | 98   | 67  | 75  | 9          |
| Summe                         | 198  | 198 | 198 | 198        |

Tab. 4.5: Verteilung der maximalen Stenosegrade in den Hauptgefäßprovinzen.

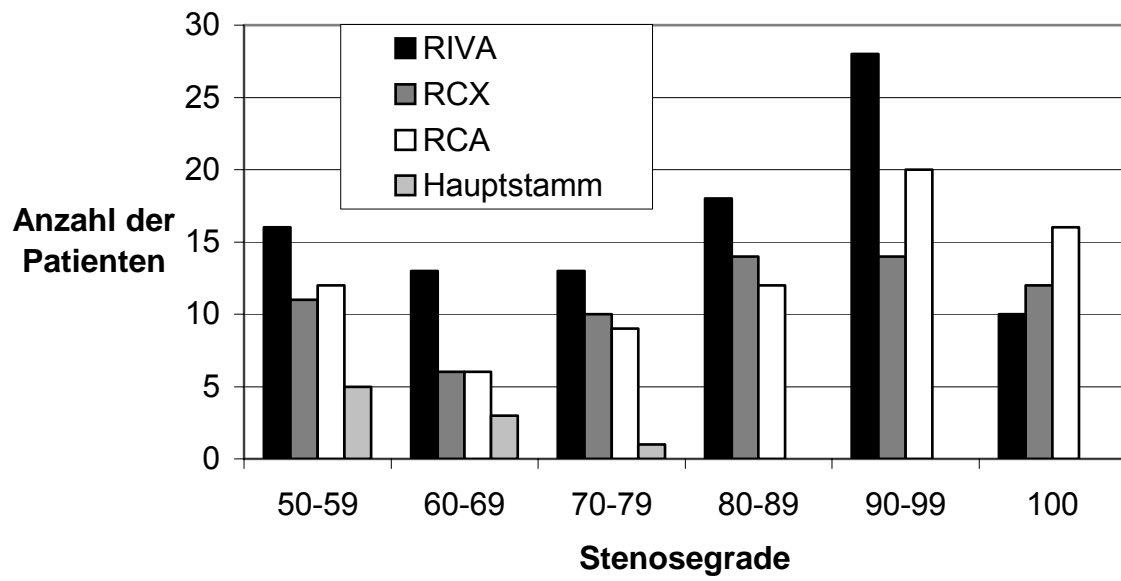


Abb. 4.2: Verteilung der maximalen Stenosegrade in den Hauptgefäßprovinzen (Daten aus Tab. 4.5).

Die Verteilung der Koronargefäße mit Stenosegraden  $\geq 50$  Prozent auf die Hauptgefäßprovinzen zeigt Tab. 4.6.

| Gefäßregionen   | Anzahl der Patienten<br>(n = 198) |
|-----------------|-----------------------------------|
| kein Gefäß      | 74                                |
| RIVA            | 30                                |
| RCX             | 7                                 |
| RCA             | 12                                |
| RIVA-RCA        | 13                                |
| RIVA-RCX        | 12                                |
| RCX-RCA         | 7                                 |
| RIVA-RCX-RCA    | 34                                |
| Hauptstamm (HS) | 0                                 |
| HS-RIVA         | 0                                 |
| HS-RCX          | 0                                 |
| HS-RCA          | 0                                 |
| HS-RIVA-RCX     | 0                                 |
| HS-RIVA-RCA     | 3                                 |
| HS-RCX-RCA      | 1                                 |
| HS-RIVA-RCX-RCA | 5                                 |
| Summe           | 198                               |

*Tab. 4.6: Aufteilung der Stenosen  $\geq 50$  Prozent in den einzelnen Gefäßprovinzen (HS = Hauptstamm).*

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass 74 Personen einen normalen Koronarbefund zeigten, 49 eine Eingefäß-, 36 eine Zweigefäß- und 39 Patienten eine Dreigefäßerkrankung.

## **4.2 Die zur Validierung herangezogenen Daten herzgesunder Patienten**

Aufgrund der Ergebnisse der Koronarangiographien wurden solche Patienten herausgefiltert, die keine nachweisbare Stenose ( $< 50$  Prozent) zeigten. Nach Dodge et al. (1968) zählen als Voraussetzungen für ein Normalkollektiv ein unauffälliges EKG, normale Bewegungen aller Wandabschnitte in der Kontrast-ventrikulographie, eine Auswurfraction des linken Ventrikels  $\geq 60$  Prozent und keine Herzerkrankungen in der Anamnese.

Diese Personengruppe besteht aus 50 männlichen Patienten mit einem mittleren Alter von 60,3 Jahren (37 bis 76 Jahre) bei einer Standardabweichung von 9,9 Jahren und 38 weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63,1 Jahren (40 bis 85 Jahre) bei einer Standardabweichung von 11,5 Jahren. Innerhalb der beiden Gruppen litten jeweils 32 Patienten an einer arteriellen Hypertonie.

## **5. Ergebnisse**

Es wurden 198 Szintigraphien durchgeführt, wobei in 179 Untersuchungen ein 1-Tages-Protokoll durchgeführt wurde. Bei den übrigen Szintigraphien handelt es sich um 2-Tages-Protokolle, wobei die Termine höchstens eine Woche auseinander lagen. Der Mittelwert des zeitlichen Abstandes lag bei 2,6 Tagen.

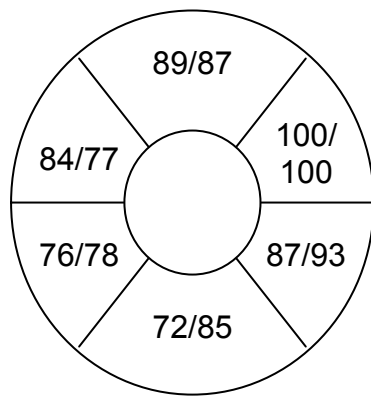
Der Mittelwert der injizierten Aktivität lag bei den 2-Tages-Studien unter Belastung bei 393 MBq (Maximum lag bei 464 MBq, Minimum bei 237 MBq), in Ruhe wurden im Mittel 415 MBq injiziert (Maximum bei 570 MBq, Minimum bei 348 MBq).

Bei den 1-Tages-Protokollen wurde der Mittelwert der injizierten Aktivität unter Belastung mit 220 MBq berechnet (das Maximum wurde bei 431 MBq festgehalten, das Minimum bei 168 MBq), in Ruhe mit 579 MBq (Maximum bei 750 MBq, Minimum bei 370 MBq).

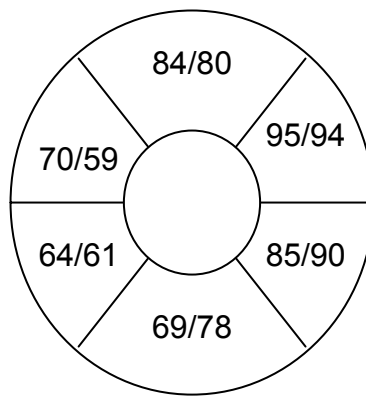
### **5.1 Normalwerte**

Um Vergleiche mit Sektoren mit pathologischer Anreicherung anstellen zu können, wurde für jeden der 23 Sektoren der Median der relativen Nuklidaufnahme unter Belastung nach dem Geschlecht getrennt bestimmt.

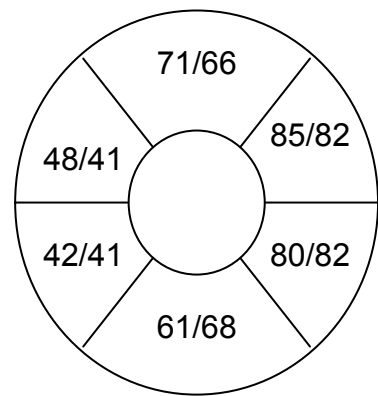
Dabei fällt auf, dass sich die meisten Mediane der Hinterwandsektoren (jeweils im unteren Teil der Grafik) bei den herzgesunden Frauen höher als bei den Männern erweisen. In den Sektoren des Vorderwandbereiches lassen sich umgekehrte Verhältnisse erkennen.



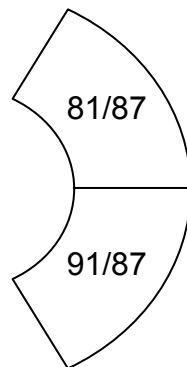
**Apikale Kurzachse**



**Mittlere Kurzachse**

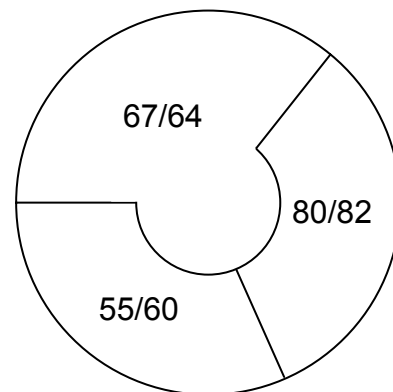


**Basale Kurzachse**



**Vertikale Längsachse (Apexregion)**

### Versorgungsgebiete der Koronararterien



*Abb. 5.1: Mediane der relativen Nuklidanreicherung bei Patienten ohne Koronare Herzkrankheit in den einzelnen Sektoren, ermittelt nach Geschlechtern getrennt (Männer/Frauen). Dargestellt sind die apikale, mittlere und basale Kurzachse sowie die vertikale Längsachse geschnitten in der Höhe der Apexregion. Außerdem sind die Mediane der relativen Anreicherung bezogen auf die Koronararterien angegeben.*



## 5.2 Quantitative Beurteilung der Myokardszintigramme

Die Beurteilung der Untersuchungsergebnisse erfolgte differenziert nach Haupt- und Nebenästen bzw. nur Hauptästen (entsprechend Tab. 3.2). Ebenso wurden die drei Hauptgefäßprovinzen einzeln untersucht.

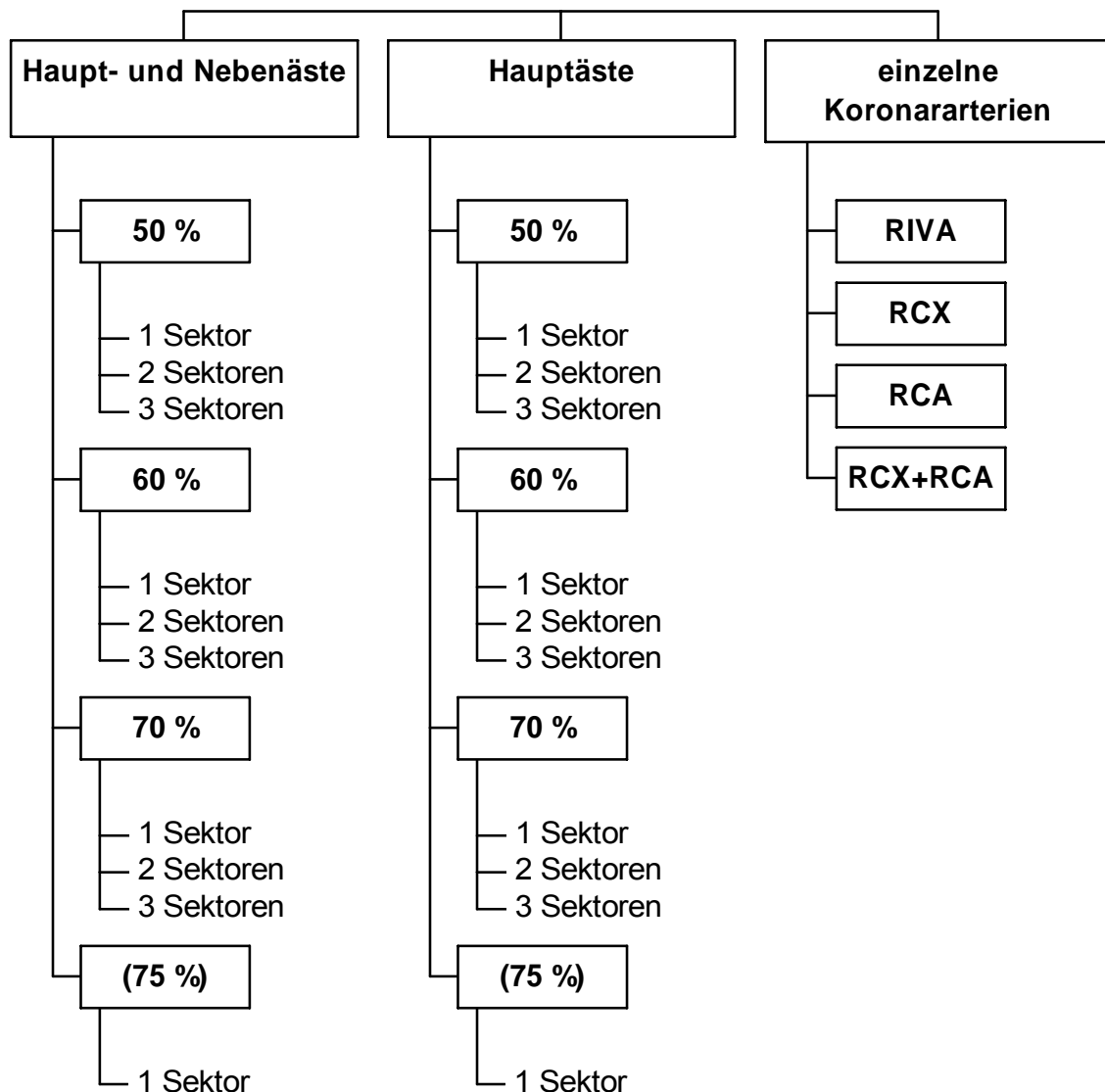


Abb. 5.2: Quantitative Beurteilung der Szintigramme. Es wurde differenziert nach Haupt- und Nebenästen, nur Hauptästen sowie nach den einzelnen Koronargefäßen. Ebenfalls wurde angegeben, wie viele Sektoren mit pathologischer Anreicherung vorliegen müssen, bis das Szintigramm als pathologisch angesehen wurde. Eine Beurteilung mit einem Stenosegrad von 75 Prozent wurde nur für die Diskussion durchgeführt.

### 5.2.1 Haupt- und Nebenäste

Für einen Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent und einem pathologischen Befund in mindestens einem Sektor ( $i = 1$ ) wurde als optimale Entscheidungsschwelle  $x = \text{Median}-12$  gefunden. Sektoren mit einer relativen Nuklidanreicherung  $< x$  wurden als pathologisch angesehen. Mit dieser Schwelle wurden eine Sensitivität von 63,6 Prozent und eine Spezifität von 68,9 Prozent erreicht. Die ROC-Kurven zeigt Abb. 5.3.

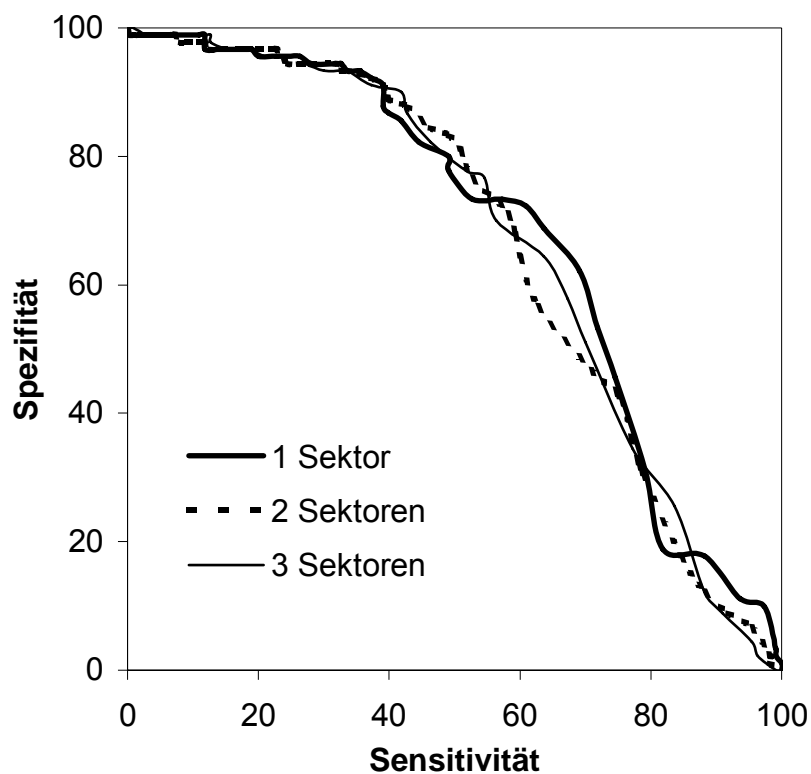


Abb. 5.3: ROC-Analyse für Koronarstenosen  $\geq 50$  Prozent und mindestens 1, 2 oder 3 als pathologisch bewerteten Sektoren.

Wenn die Grenze von einem pathologisch gewerteten Sektor auf zwei oder drei ( $i = 2$  oder  $3$ ) erhöht wurde, unter Beibehaltung der Entscheidungsschwelle von  $x = \text{Median}-12$ , kam es zu einem Spezifitätsgewinn, wobei die Sensitivität abnahm (siehe Tab. 5.1).

| Sektoren i | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Schwelle x | Stenosegrad [%] |
|------------|------------------|----------------|------------|-----------------|
| 1          | <b>63,6</b>      | <b>68,9</b>    | Median-12  | ≥ 50            |
| 2          | 52,7             | 76,7           | Median-12  | ≥ 50            |
| 3          | 46,4             | 82,2           | Median-12  | ≥ 50            |

*Tab. 5.1: Sensitivität und Spezifität der quantitativen Beurteilung abhängig von der Mindestzahl an Sektoren in allen Koronargefäßen mit einem pathologischen Befund bei einer Entscheidungsschwelle von  $x = \text{Median-12}$  (Stenosegrad  $\geq 50$  Prozent; für die klinische Anwendung sinnvolle Werte sind fett gedruckt).*

Bei den Berechnungen mit Hilfe der Entscheidungsschwellen sind 201 Einzelwerte von Median-100 bis Median+100 möglich. Damit kann eine feinere Abstufung der Ergebnisse für mindestens i als pathologisch eingestufte Sektoren mit  $i = 2$  und  $3$  erzielt werden. Aus Tab. 5.2 lässt sich ablesen, dass mit  $i = 2$  bei einer Schwelle von  $x = \text{Median-10}$  eine Sensitivität von 60 Prozent und eine Spezifität von 64,4 Prozent erreicht wird. Bei  $i = 3$  mit einer Schwelle von Median-8 kann eine Sensitivität von 63,6 Prozent und eine Spezifität von 64,4 Prozent erwarten werden. Durch die Variation der Schwelle  $x$  lässt sich die Sensitivität und Spezifität auf für die klinische Anwendung vernünftige Wertepaare anpassen.

| Sektoren i | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Schwelle x | Stenosegrad [%] |
|------------|------------------|----------------|------------|-----------------|
| 1          | 63,6             | 68,9           | Median-12  | ≥ 50            |
| 2          | 60,0             | 64,4           | Median-10  | ≥ 50            |
| 3          | 63,6             | 64,4           | Median-8   | ≥ 50            |

*Tab. 5.2: Sensitivität und Spezifität der quantitativen Beurteilung abhängig von der Mindestzahl an Sektoren in allen Koronargefäßen mit einem pathologischen Befund bei unterschiedlichen Entscheidungsschwellen  $x$  (Stenosegrad  $\geq 50$  Prozent).*

Bei Erhöhung der Entscheidungsgrenze für einen pathologischen Befund von einem Stenosegrad von 50 auf 60 bzw. 70 Prozent vergrößern sich bei variablen Entscheidungsschwellen  $x$  die Werte für Sensitivität und Spezifität. Wird ein

Stenosegrad von  $\geq 60$  Prozent und eine relative Nuklidanreicherung  $< \text{Median-12}$  in mindestens einem Sektor ( $i = 1$ ) vorausgesetzt, ergibt sich für die Sensitivität ein Wert von 65,4 Prozent, für die Spezifität 67,7 Prozent (siehe Tab. 5.3).

Bei einem Entscheidungskriterium für einen pathologischen Befund von einer relativen Nuklidanreicherung  $< \text{Median-12}$  in mindestens einem Sektor ( $i = 1$ ) und einem Stenosegrad von  $\geq 70$  Prozent lag die Sensitivität bei 67,8 Prozent und die Spezifität bei 66,4 Prozent (siehe Tab. 5.4).

| Sektoren i | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Schwelle x | Stenosegrad [%] |
|------------|------------------|----------------|------------|-----------------|
| 1          | 65,4             | 67,7           | Median-12  | $\geq 60$       |
| 2          | 61,4             | 63,6           | Median-10  | $\geq 60$       |
| 3          | 64,4             | 62,6           | Median-8   | $\geq 60$       |

*Tab. 5.3: Sensitivität und Spezifität der quantitativen Beurteilung, abhängig von der Mindestzahl an Sektoren in allen Koronargefäßen mit einem pathologischen Befund bei unterschiedlichen Entscheidungsschwellen x (Stenosegrad  $\geq 60$  Prozent).*

| Sektoren i | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Schwelle x | Stenosegrad [%] |
|------------|------------------|----------------|------------|-----------------|
| 1          | 67,8             | 66,4           | Median-12  | $\geq 70$       |
| 2          | 64,4             | 63,6           | Median-10  | $\geq 70$       |
| 3          | 65,6             | 60,9           | Median-8   | $\geq 70$       |

*Tab. 5.4: Sensitivität und Spezifität der quantitativen Beurteilung, abhängig von der Mindestzahl an Sektoren in allen Koronargefäßen mit einem pathologischen Befund bei unterschiedlichen Entscheidungsschwellen x (Stenosegrad  $\geq 70$  Prozent).*

Abb. 5.4 vergleicht graphisch den Verlauf der ROC-Kurven für Stenosen  $\geq 50$  und  $\geq 70$  Prozent bei mindestens einem als pathologisch eingestuften Sektor. Dabei zeigt sich bei einem Stenosegrad von  $\geq 70$  Prozent eine meist höhere Sensitivität und Spezifität als bei Stenosen  $\geq 50$  Prozent.

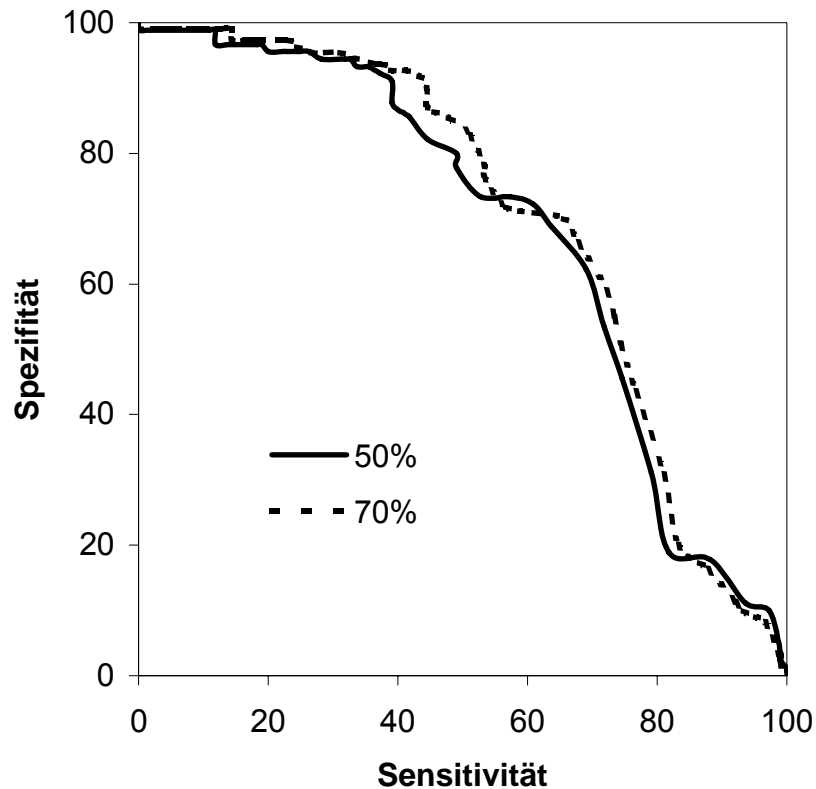


Abb. 5.4: ROC-Analyse für Stenosen  $\geq 50$  und  $\geq 70$  Prozent bei mindestens einem als pathologisch eingestuften Sektor bei Berücksichtigung der Haupt- und Nebenäste.

Der höchste Sensitivitätswert von 67,8 Prozent unter Beachtung der Haupt- und Nebenäste wird erreicht, wenn ein Stenosegrad von  $\geq 70$  Prozent sowie eine Schwelle von  $x = \text{Median-12}$  bei einem als pathologisch gewerteten Sektor vorausgesetzt wird. Die Spezifität beträgt dann 66,4 Prozent. Der höchste Spezifitätswert von 68,9 Prozent lässt sich erreichen, wenn ein Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent, eine Schwelle von  $x = \text{Median-12}$  und ein als pathologisch gewerteten Sektor vorliegt.

### 5.2.2 Hauptäste

Bei der alleinigen Betrachtung der Hauptäste wurde die optimale Entscheidungsschwelle  $x = \text{Median-12}$  gefunden. Für einen Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent und einem pathologischen Befund in mindestens einem Sektor ( $i = 1$ ) ergab sich eine Sensitivität von 65 Prozent und einer Spezifität von 68 Prozent.

Ähnlich der Betrachtung von Haupt- und Nebenästen erhöhte sich bei steigender pathologischer Sektorenzahl die Spezifität, wobei sich die Sensitivität aber bei  $i = 3$  auf 48,5 Prozent absenkte.

| Sektoren $i$ | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Schwelle $x$ | Stenosegrad [%] |
|--------------|------------------|----------------|--------------|-----------------|
| 1            | <b>65,0</b>      | <b>68,0</b>    | Median-12    | $\geq 50$       |
| 2            | 53,4             | 75,3           | Median-12    | $\geq 50$       |
| 3            | 48,5             | 82,5           | Median-12    | $\geq 50$       |

*Tab. 5.5: Sensitivität und Spezifität der quantitativen Beurteilung, abhängig von der Mindestzahl an Sektoren in den Hauptästen mit einem pathologischen Befund bei einer Entscheidungsschwelle von  $x = \text{Median-12}$  (Stenosegrad  $\geq 50$  Prozent; für die klinische Anwendung sinnvolle Werte sind fett gedruckt).*

Tab. 5.6 gibt Werte für Sensitivität und Spezifität wieder, wenn die Entscheidungsschwelle  $x$  variiert wurde. Bei konstantem Stenosegrad von 50 Prozent ergab sich bei  $i = 2$  (Schwelle  $x = \text{Median-10}$ ) eine Sensitivität von 61,1 Prozent und eine Spezifität von 63,9 Prozent, bei  $i = 3$  (Schwelle  $x = \text{Median-8}$ ) stieg die Sensitivität sogar wieder auf 65 Prozent, bei konstant bleibenden Spezifitätswerten von 63,9 Prozent.

| Sektoren $i$ | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Schwelle $x$ | Stenosegrad [%] |
|--------------|------------------|----------------|--------------|-----------------|
| 1            | 65,0             | 68,0           | Median-12    | $\geq 50$       |
| 2            | 61,1             | 63,9           | Median-10    | $\geq 50$       |
| 3            | 65,0             | 63,9           | Median-8     | $\geq 50$       |

*Tab. 5.6: Sensitivität und Spezifität der quantitativen Beurteilung, abhängig von der Mindestzahl an Sektoren in den Hauptästen mit einem pathologischen Befund bei unterschiedlichen Entscheidungsschwellen  $x$  (Stenosegrad  $\geq 50$  Prozent).*

Bei Veränderung der Stenosegrade von 50 auf 60 bzw. 70 Prozent optimierten sich die statistischen Ergebnisse teilweise. Bei einem Entscheidungskriterium für einen pathologischen Befund bei einer Nuklidanreicherung  $< \text{Median-12}$  in

mindestens einem Sektor ( $i = 1$ ) zeigte sich eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 64,5 Prozent, wenn ein Stenosegrenzwert von 60 Prozent angenommen wurde (Tab. 5.7).

| Sektoren $i$ | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Schwelle $x$ | Stenosegrad [%] |
|--------------|------------------|----------------|--------------|-----------------|
| 1            | 64,5             | 64,5           | Median-12    | $\geq 60$       |
| 2            | 60,2             | 60,8           | Median-10    | $\geq 60$       |
| 3            | 63,4             | 59,8           | Median-8     | $\geq 60$       |

*Tab. 5.7: Sensitivität und Spezifität der quantitativen Beurteilung, abhängig von der Mindestzahl an Sektoren in den Hauptästen mit einem pathologischen Befund bei unterschiedlichen Entscheidungsschwellen  $x$  (Stenosegrad  $\geq 60$  Prozent).*

Bei einer erhöhten Entscheidungsgrenze von  $\geq 70$  Prozent, ab der eine Stenose als pathologisch eingestuft wurde, und einer Schwelle  $x < \text{Median-12}$  bezifferte sich die Sensitivität auf 66,7 Prozent und die Spezifität auf 63,8 Prozent (Tab. 5.8). Ein Vergleich der Daten wird beispielhaft als ROC-Analyse für Stenosen  $\geq 50$  und  $\geq 70$  Prozent bei mindestens einem als pathologisch eingestuften Sektor in Abb. 5.5 wiedergegeben. Hierbei zeigt sich eine höhere Sensitivität und Spezifität für einen Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent.

| Sektoren i | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Schwelle x | Stenosegrad [%] |
|------------|------------------|----------------|------------|-----------------|
| 1          | 66,7             | 63,8           | Median-12  | $\geq 70$       |
| 2          | 63,1             | 61,2           | Median-10  | $\geq 70$       |
| 3          | 64,3             | 58,6           | Median-8   | $\geq 70$       |

Tab. 5.8: Sensitivität und Spezifität der quantitativen Beurteilung, abhängig von der Mindestzahl an Sektoren in den Hauptästen mit einem pathologischen Befund bei unterschiedlichen Entscheidungsschwellen x (Stenosegrad  $\geq 70$  Prozent).

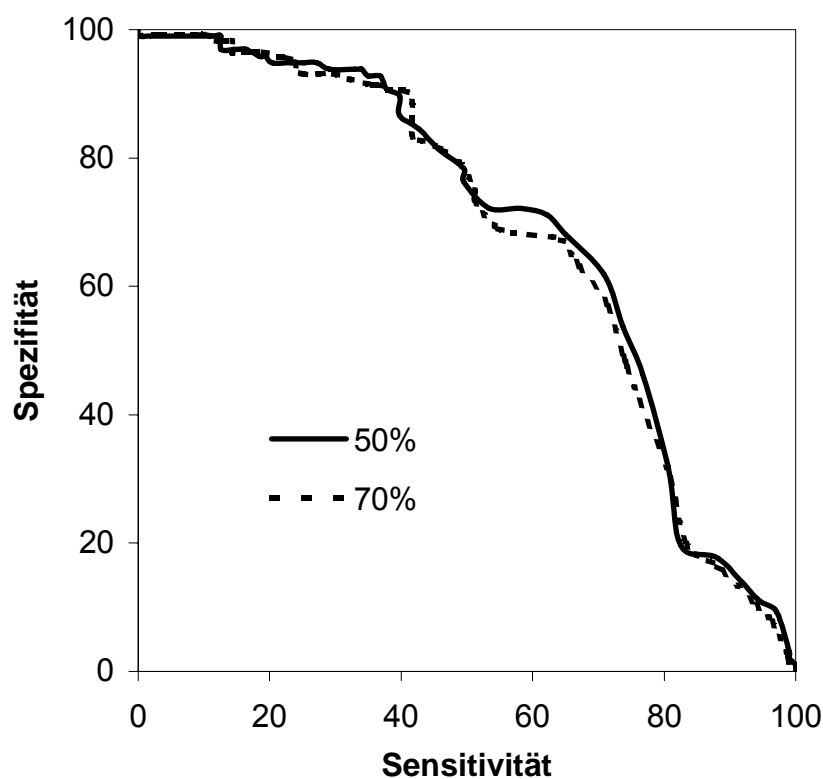


Abb. 5.5: ROC-Analyse für Stenosen  $\geq 50$  und  $\geq 70$  Prozent bei mindestens einem als pathologisch eingestuften Sektor bei Berücksichtigung nur der Hauptäste.

Wird bei der Koronarangiographie nur den Hauptästen Beachtung geschenkt, wird der höchste Sensitivitätswert (66,7 Prozent, Spezifität bei 63,8 Prozent) bei einem Stenosegrad von  $\geq 70$  Prozent, einer Schwelle von  $x = \text{Median-12}$  und einem als pathologisch gewerteten Sektor erreicht. Eine hohe Spezifität von 68 Prozent lässt sich erzielen unter der Voraussetzung eines Stenosegrades von  $\geq$



50 Prozent, einer Schwelle von  $x = \text{Median}-12$  und eines als pathologisch gewerteten Sektors. Die Sensitivität liegt in diesem Falle dann bei 65 Prozent.

### 5.2.3 Beurteilung unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation

ROC-Analysen eignen sich auch bei entsprechenden Datengrundlagen zur Bewertung der Myokardszintigramme unter Berücksichtigung der Gefäßprovinzen. Anhand der MyoSpect®-Daten können Sensitivität und Spezifität in Bezug auf das RIVA-, RCX-, RCA- und RCX-RCA-Versorgungsgebiet berechnet werden.

Im RIVA-Gebiet ergibt sich eine Sensitivität von 49,4 Prozent und eine Spezifität von 48,7 Prozent bei einer Entscheidungsschwelle  $x = \text{Median}+1$ . Für das RCX-Versorgungsgebiet errechnen sich Werte von 63,2 Prozent für die Sensitivität bzw. von 64,3 Prozent für die Spezifität bei einer Entscheidungsschwelle von  $x = \text{Median}-2$ , für das RCA-Gebiet ein Sensitivitätswerte von 55,6 Prozent bzw. ein Spezifitätswert von 61,3 Prozent bei einer Schwelle von  $x = \text{Median}-1$ .

Mehrere Gebiete können auch zusammengefasst werden. Im RCX-RCA-Gebiet wurde eine Sensitivität von 60,2 Prozent und eine Spezifität von 65,8 Prozent bei einer Entscheidungsschwelle von  $x = \text{Median}-4$  ermittelt.

| Gefäß(e) | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Schwelle x | Stenosegrad [%] |
|----------|------------------|----------------|------------|-----------------|
| RIVA     | 49,4             | 48,7           | Median+1   | ≥ 50            |
| RCX      | 63,2             | 64,3           | Median-2   | ≥ 50            |
| RCA      | 55,6             | 61,3           | Median-1   | ≥ 50            |
| RCX+RCA  | 60,2             | 65,8           | Median-4   | ≥ 50            |

*Tab. 5.9: Sensitivität und Spezifität für die Hauptgefäßprovinzen (Stenosegrad ≥ 50 Prozent).*

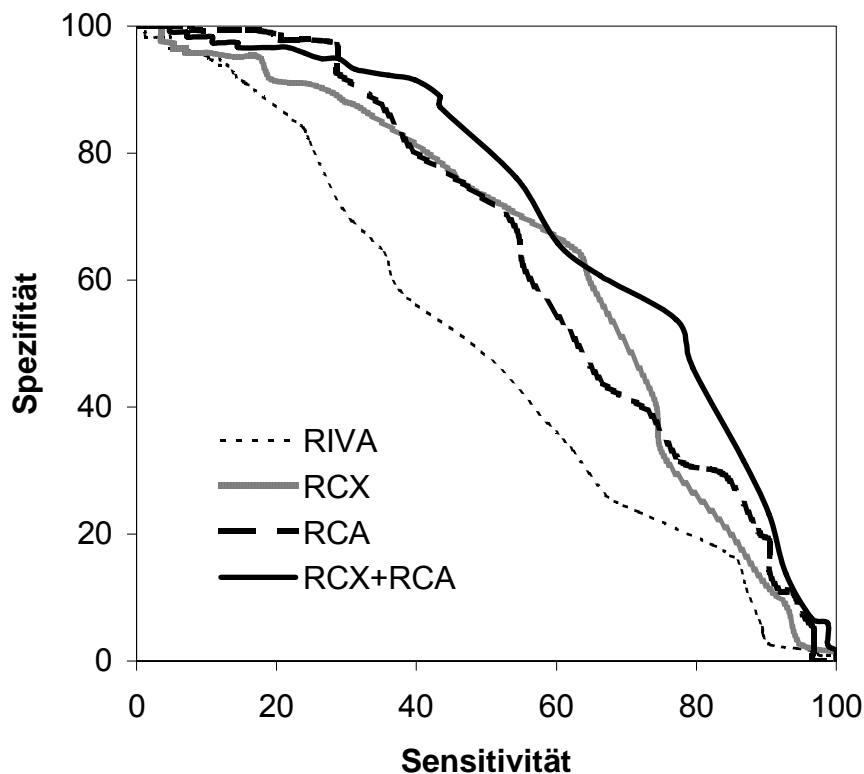


Abb. 5.6: ROC-Analyse für die drei Hauptgefäßprovinzen bei einem Stenosegrad  $\geq 50$  Prozent bei Berücksichtigung der Haupt- und Nebenäste.

Die Ergebnisse im Versorgungsgebiet des RIVA bei einer optimalen Entscheidungsschwelle  $x = \text{Median}+1$  wurden genauer untersucht (Abb. 5.8). Bei einem Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent ergab sich eine Sensitivität von 49,4 Prozent und eine Spezifität von 48,7 Prozent (s. S. 69). Im Vergleich dazu wurde eine Analyse aller Gefäße bei einer Entscheidungsschwelle  $x = \text{Median}-12$  und einem Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent durchgeführt (Sensitivität: 63,6 Prozent, Spezifität: 68,9 Prozent). Tab. 5.10, Abb. 5.7 und Abb. 5.8 sind zum einen aufgeschlüsselt nach allen Patienten ohne Beachtung, wie stark diese per Fahrradergometrie belastet wurden. Ferner wurde die Zahl der Patienten betrachtet, ob ihre Herzfrequenz bei Abbruch der Belastung unter 80 Prozent, zwischen 80 und 100 Prozent oder über 100 Prozent der altersentsprechenden Herzfrequenz lag. In der jeweiligen Subpopulation wurde der prozentuale Anteil errechnet und dieser graphisch aufgetragen.

|           |    |                              |                        |
|-----------|----|------------------------------|------------------------|
| Belastung |    | Zahl der Patienten (absolut) | Zahl der Patienten [%] |
| alle      | RP | 69                           | 40,4                   |
|           | RN | 48                           | 28,0                   |
|           | FP | 25                           | 14,6                   |
|           | FN | 29                           | 17,0                   |
|           |    | <b>n = 171</b>               | <b>100,0</b>           |

|        |    |               |              |
|--------|----|---------------|--------------|
| < 80 % | RP | 23            | 44,2         |
|        | RN | 11            | 21,2         |
|        | FP | 10            | 19,2         |
|        | FN | 8             | 15,4         |
|        |    | <b>n = 52</b> | <b>100,0</b> |

|          |    |               |              |
|----------|----|---------------|--------------|
| 80-100 % | RP | 34            | 39,6         |
|          | RN | 27            | 31,4         |
|          | FP | 10            | 11,6         |
|          | FN | 15            | 17,4         |
|          |    | <b>n = 86</b> | <b>100,0</b> |

|         |    |               |              |
|---------|----|---------------|--------------|
| > 100 % | RP | 12            | 36,3         |
|         | RN | 10            | 30,3         |
|         | FP | 5             | 15,2         |
|         | FN | 6             | 18,2         |
|         |    | <b>n = 33</b> | <b>100,0</b> |

Tab. 5.10: Analyse der Ergebnisse aller Gefäße bei einer Sensitivität von 63,6 Prozent und einer Spezifität von 68,9 Prozent (Entscheidungsschwelle  $x$  = Median-12 und ein Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent). Angegeben ist der Belastungsgrad in Bezug auf die altersentsprechende Herzfrequenz bei Belastungsende, die absolute Zahl der jeweiligen Patienten sowie deren prozentuale Anteil an der Subpopulation (RP: Richtig Positiv, RN: Richtig Negativ, FP: Falsch Positiv, FN: Falsch Negativ).

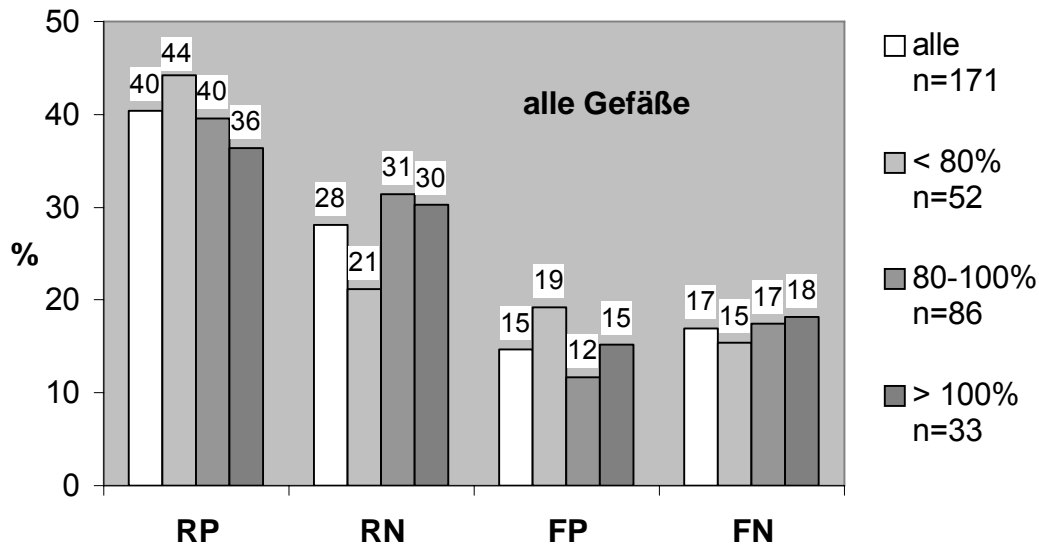


Abb. 5.7: Analyse der Ergebnisse aller Gefäße bei einer Sensitivität von 63,6 Prozent und einer Spezifität von 68,9 Prozent (Entscheidungsschwelle  $x = \text{Median}-12$  und ein Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent). Angegeben ist jeweils der prozentuale Anteil an Patienten aufgeschlüsselt nach der Höhe der Herzfrequenz bei Belastungsende im Verhältnis zur altersabhängigen Herzfrequenz (RP: Richtig Positiv, RN: Richtig Negativ, FP: Falsch Positiv, FN: Falsch Positiv; Daten aus Tab. 5.10).

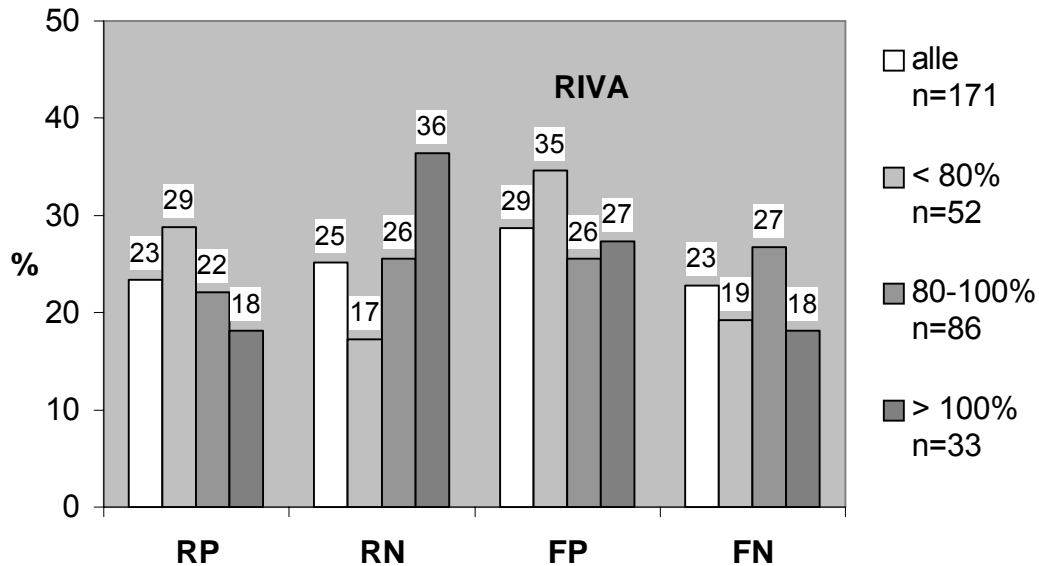


Abb. 5.8: Analyse der Ergebnisse im RIVA-Versorgungsgebiet bei einer Sensitivität von 49,4 Prozent und einer Spezifität von 48,7 Prozent (Entscheidungsschwelle  $x = \text{Median}+1$  und ein Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent). Angegeben ist jeweils der prozentuale Anteil an Patienten aufgeschlüsselt nach der Höhe der Herzfrequenz bei Belastungsende im Verhältnis zur altersabhängigen Herzfrequenz (RP: Richtig Positiv, RN: Richtig Negativ, FP: Falsch Positiv, FN: Falsch Positiv).

## 6. Diskussion

In vielen internationalen Studien wurden valide Daten veröffentlicht, zunächst in Tierexperimenten (Sinusas et al. 1994, Takahashi et al. 1996, Glover et al. 1997, Kurihara et al. 2002), die  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin aufgrund seiner guten biokinetischen Eigenschaften als sinnvollen Perfusionsmarker beschrieben haben.

In Veröffentlichungen anderer Forschergruppen wurden Ergebnisse der  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin-Szintigramme mit  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahmen verglichen; dabei lassen sich für  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin ähnlich gute Ergebnisse finden wie bei Anwendung von  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid (Shanoudy et al. 1998, Gunning et al. 1998, Moragas et al. 1998, Kula et al. 2001).

Vergleichbares lässt sich über Patientenstudien sagen, in denen der Grad der Koronaren Herzkrankheit mit Hilfe von Koronarangiographien ermittelt wurde (Tamaki et al. 1994, Takahashi et al. 1996). Hier lässt sich auch die vorliegende Studie einordnen.

Als Gesamteindruck und über die Praktikabilität von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin lässt sich zusammenfassend feststellen, dass eine gute Bildqualität unter Belastung als auch in der Ruhephase zu verzeichnen ist. Ferner ist die praktische Art und Weise bemerkenswert, was den Umgang mit und die Anwendbarkeit von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin betrifft (Rigo et al. 1994). Für den klinischen Gebrauch ist auch die hohe chemische Reinheit von über 90 Prozent von Bedeutung.  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin muss im Vergleich mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi zur Präparation nicht erhitzt werden. Laut Kelly et al. (1993) sind dies Gründe dafür,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin in der nuklearkardiologischen Routinediagnostik einzusetzen. Dies ließ sich auch in der vorliegenden Arbeit bestätigen. Übereinstimmend mit Hermann et al. (2004) wird der Einsatz von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin analog zu dem von  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi empfohlen. Durch die günstigere Gammaenergie als bei Thallium bei niedrigerer Strahlenexposition lässt sich die injizierte Aktivität erhöhen und damit eine bessere Impulsausbeute und Datenqualität erreichen. Weiterhin sprechen für  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin die permanente Verfügbarkeit und die Möglichkeit

einer kombinierten Untersuchung mit Belastungs- und Ruhephase, wobei eine Unterscheidung zwischen Ischämie und Narbengewebe ermöglicht wird.

Zwei Studien von Flotats et al. (1997) und Kula et al. (2003) beschäftigen sich mit der pharmakologischen (Zusatz-)Medikation während der Szintigraphie. Flotats et al. untersuchten die Beeinflussung des Blutflusses bei schwerer Koronarer Herzkrankheit. Durch Gabe von Nitrospray vor der  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin-Aufnahme in Ruhe wurde es ermöglicht, lebendes von ischämischem Myokard zu unterscheiden. Als Außenkriterium wurden  $^{201}\text{Tl}$ -Thalliumaufnahmen verwendet. Mit Hilfe routinemäßiger Nitratgabe wird die Wahrscheinlichkeit des Erkennens von ischämischen, aber noch lebendigen Herzzellen erhöht (Wright et al. 2001).

## **6.1 Das Quantifizierungsprogramm**

Zur Quantifizierung der Szintigramme wurde in dieser Arbeit das Computerprogramm MyoSpect<sup>®</sup> der Firma Segami verwendet. Die Software wurde im Jahre 2004 in der Abteilung für klinische Nuklearmedizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg erworben und erstmals eingesetzt. Sie soll hier im Zusammenhang mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin validiert werden.

## **6.2 Validierung der entwickelten Methode**

Der Goldstandard zur Validierung der Myokardszintigraphie ist die Koronarangiographie. Sie wird als Referenzmethode zur Darstellung der Herzkranzgefäße auch bei dieser Arbeit verwendet (Büll et al. 1986). Die Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung werden als Außenkriterium definiert. Doch auch diese Befunde geben die Realität nur annäherungsweise wieder (Zir et al. 1976, DeRouen et al. 1977). Dies bedeutet, dass eine gewisse Unsicherheit mit im Spiel ist und der wirkliche Zustand der Koronaren Herzkrankheit mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit assoziiert ist (Kirsch et al. 1983). Der Stenosegrad eines Herzkranzgefäßes wird während der Koronarangiographie mit Hilfe von Kontrastmittel und unter Durchleuchtung per Augenmaß bestimmt. Wird in der

Angiographie beispielsweise ein Stenosegrad von 40 Prozent bestimmt, in Wahrheit liegt aber eine Stenose von 60 Prozent vor, steigt in der ROC-Analyse die Zahl der falsch-positiven Ergebnisse. Im umgekehrten Fall (Koronarangiographie beschreibt eine Stenose von 60 Prozent, in der Realität liegt aber eine Stenose von 40 Prozent vor) nimmt die Zahl der falsch-negativen Befunde bei der Auswertung zu.

Eine Koronarangiographie ist mit Risiken verbunden. Zu den Zwischenfällen bzw. Störungen gehören Extrasystolen während des Eingriffs, die vom Patienten für kurze Zeit als Herzstolpern wahrgenommen werden, dann aber wieder verschwinden, sobald der Katheter seine endgültige Lage erreicht hat. Ferner können Herzrhythmusstörungen und Blutungen bei der Arterienpunktion stattfinden. Diese Gefahr ist erhöht, wenn der Eingriff unter Blutverdünnungsmaßnahmen erfolgt. Weiterhin kann der Verschluss bzw. eine Verletzung eines Gefäßes mit Bildung eines Aneurysma spurium vorkommen. Gelangt ein Thrombus in den großen Kreislauf, ist eine Embolie in der Folge möglich. Da die Koronarangiographie mit Hilfe von Röntgenkontrastmitteln durchgeführt wird, können auch allergische Reaktionen beobachtet werden, die den Patienten in einen Schockzustand versetzen können. Es ist möglich, dass das verwendete Kontrastmittel zu einer Verschlechterung der Nierentätigkeit führt. Potentielle Komplikationen sind Hypoglyämie, Übersäuerung bis hin zum dialysepflichtigen Nierenversagen. Nach der Koronarangiographie treten häufig Hämatome und Nachblutungen auf. Ferner wird von Durchblutungsstörungen und Schmerzen oder Blasswerden der Extremitäten berichtet (Classen et al. 2004).

### **6.3 Sensitivität und Spezifität der Diagnose einer Koronaren Herzkrankheit**

In dieser Arbeit wurde der Einsatz des radioaktiven Tracers  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin und des Auswertungsprogramms MyoSpect® der Firma Segami zur nuklearmedizinischen Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit geprüft.

Zur Beurteilung der Myokardszintigramme können drei verschiedenen Methoden verwendet werden. Dazu gehören visuell global, visuell mit sektorieller Ein-

teilung und quantitativ. Die vorliegende Arbeit widmet sich der quantitativen Auswertung, in dieser Diskussion soll allerdings auch den beiden übrigen Verfahren Beachtung geschenkt werden.

Die Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit wurde durch die ROC-Analyse ermittelt. Sie erlaubt, bestmögliche Trennschwellen für die nuklearmedizinische Diagnostik zu bestimmen. Dabei wurden die beiden Werte so gewählt, dass sie möglichst gleich groß sind. Damit lässt sich erreichen, dass der Fehler erster und zweiter Art möglichst klein gehalten wird. Dieses statistische Verfahren wurde ebenso in den Arbeiten von Kluge et al. (1997) und Hamada et al. (2001) verwendet.

#### **6.4 Befundung der Szintigramme**

Zur Einschätzung der Ergebnisse dieser Arbeit wurden Vergleiche mit Ergebnissen anderer Autoren durchgeführt. Die Mehrzahl der Autoren beurteilen Szintigramme allerdings visuell. Aus diesem Grund sind Vergleiche mit der vorliegenden Arbeit nur begrenzt möglich.

Ferner muss berücksichtigt werden, mit welchen Patientenkollektiven zur Berechnung der Spezifität gearbeitet wird. In dieser Arbeit setzen sich die Normalkollektive aus Personen zusammen, die in der Abteilung für klinische Nuklearmedizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg im Rahmen der Routine untersucht wurden. Es handelt sich um Patienten, nicht um speziell ausgewählte Probanden.

Bei anderen Autoren lässt sich eine zum Teil starke Selektion der Patientenkollektive z. B. nach Alter und Geschlecht erkennen. Zum einen gibt es Studien, die viele Kriterien anführen, warum Patienten aus der Untersuchung ausgeschlossen werden. Andere wiederum geben nur wenige Bedingungen an. Zum Beispiel Kinoshita et al. (2002) beziehen nur solche Patienten nicht mit ein, die kürzlich einen Herzinfarkt erlitten hatten. Die übrigen Patienten werden dann als herzgesund bezeichnet. Die Definition der Patientenkollektive ist also abhängig



von den einzelnen Autoren. Diese Arbeit schließt nur Patienten aus, bei denen eine PTCA oder ACB durchgeführt worden war.

Elhendy et al. (2001a) führen auch EKG-Veränderungen, Linksschenkelblock, Linksherzhypertrophie oder gar eine Herztransplantation als Ausschlusskriterien an und veröffentlichen damit Sensitivitätswerte von 80 Prozent bzw. Spezifitätswerte von 72 Prozent. Vielfältige Gründe, um Patienten nicht in eine Studie einzuschließen, sind laut Yong et al. (1996): Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate, instabile Angina pectoris, kardiale Arrhythmie, Aortenstenose, milde bis schwere arterieller Hypertonus, Herzfehler, Frauen im reproduktionsfähigen Alter und Personen, bei denen keine Ergometrie durchführbar war. Darunter finden sich Erkrankungen, welche die Anreicherung von radioaktiven Tracern im Myokard beeinflussen können. Erwartungsgemäß sind Sensitivität und Spezifität höher als bei der vorliegenden Arbeit. Bei Yong et al. (1995) liegen beide Werte bei jeweils 100 Prozent bei der Studie, in der erst eine Szintigraphie unter Belastung, dann eine in Ruhe durchgeführt wurde.

Die Bezeichnung „koronarangiographisch unauffällig“ wird sehr unterschiedlich aufgefasst. Um diesen Begriff zu beschreiben, werden verschiedene Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit angegeben. Azzarelli et al. (1999) und Sullo et al. (1996) setzen diesen Wert auf unter fünf Prozent fest und erhalten damit eine Sensitivität von 95 Prozent bzw. Spezifität von 76 Prozent und 77 Prozent für die Sensitivität bzw. 93 Prozent für die Spezifität. Kluge et al. (1997) erhöhen die Wahrscheinlichkeit auf unter zehn Prozent, wobei eine Sensitivität von 64 Prozent bzw. eine Spezifität von 87 Prozent erreicht wird. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit wird bei Zaret et al. (1995) sogar auf unter drei Prozent erniedrigt, so dass eine Sensitivität von 77 Prozent bzw. eine Spezifität von 58 Prozent errechnet wird.

Die Höhe der Sensitivität wird durch die unterschiedliche Ausprägung der Koronaren Herzkrankheit bei den untersuchten Patienten beeinflusst (Tab. 6.1). Ito et al. (1998) errechneten eine Sensitivität von 88 Prozent und eine Spezifität von 95 Prozent, wobei die Richtigkeit beider Werte eine Höhe von 92 Prozent

erreichte. Hierbei setzten die Forscher eine Stenose von 75 Prozent als Kriterium voraus. Zaret et al. (1995) verwenden in ihrer Studie Patienten mit Stenosen über 70 Prozent, so dass eine Sensitivität von 77 Prozent beschrieben wird. Andere Autoren (Kinoshita et al. 2002) setzen sogar eine Zwei- oder Dreigefäßkrankheit voraus, um Patienten in die Studie einzuschließen. Somit ergeben sich Werte von 91 Prozent für die Sensitivität bzw. 77 Prozent für die Spezifität.

Die vorliegende Studie vergleicht die Aussagekraft der Myokardszintigramme anhand der Koronarangiographie. Die Schwelle, ab der eine Koronarstenose als pathologisch gilt, wurde mit vier Werten untersucht: 50, 60, 70 und 75 Prozent. Somit wurde diese Studie vergleichbar gemacht mit anderen Veröffentlichungen zu diesem Thema (Tab. 6.1). Bei einem Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent wurde eine Sensitivität von 63,6 Prozent und eine Spezifität von 68,9 Prozent erreicht. Vergleichbare Werte liefern Sachetti et al. (1997) und Acampa et al. (2002). Bei diesen Autoren erreichte die Sensitivität 64 bzw. 70 Prozent, die Spezifität 66 bzw. 70 Prozent (Abb. 6.1).

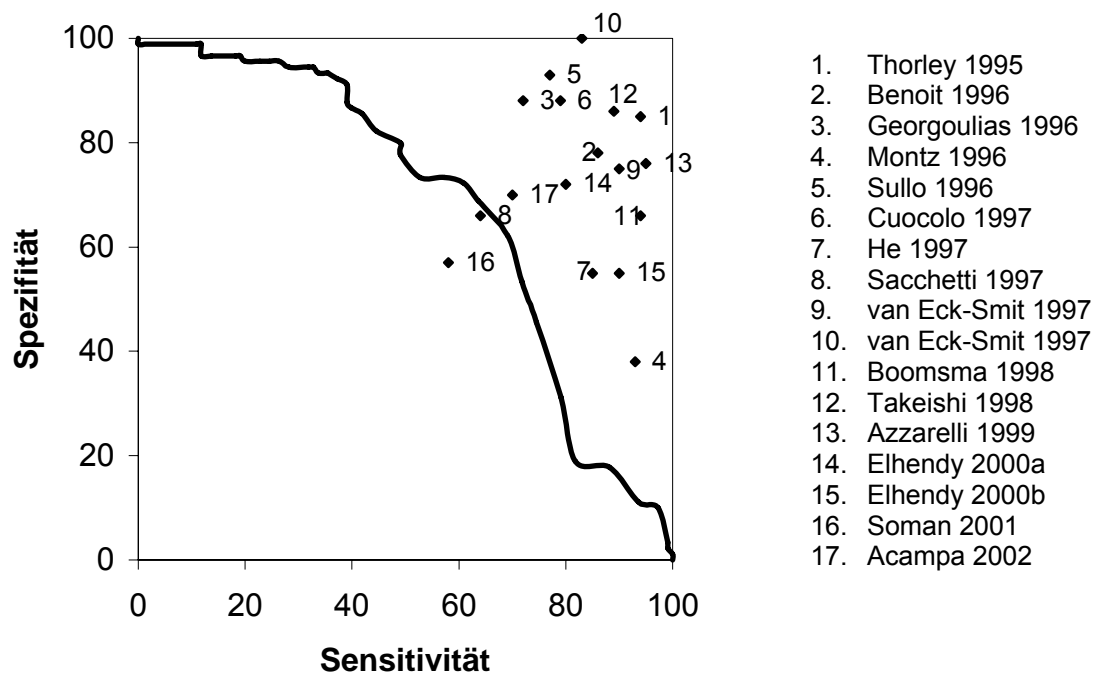


Abb. 6.1: Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität der  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin-Myokard-SPECT im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (Stenosen  $\geq 50$  Prozent, Anzahl der Sektoren  $i = 1$ ).

Bei Erhöhung des Stenosegrades auf  $\geq 60$  bzw.  $\geq 70$  Prozent ergab die vorliegende Arbeit eine Sensitivität von 65,4 bzw. 67,8 Prozent und eine Spezifität von 67,7 bzw. 66,4 Prozent. Da zu diesen Stenosegraden kaum vergleichbare Werte in der Literatur vorliegen, wurde ebenso ein Stenosegrad von  $\geq 75$  Prozent bearbeitet, da acht Autoren diesen Wert als pathologisch annahmen (Abb. 6.2). Diese Studie errechnete unter diesen Bedingungen eine Sensitivität von 68,5 Prozent und eine Spezifität von 66,7 Prozent. Damit liegen diese in der Nähe der Daten von Zaret et al. (1995). Bei Vergleichen der Werte von Kawai et al. (2001, Sensitivität von 38 Prozent und Spezifität von 96 Prozent) mit denen der hier vorliegenden Studie im entsprechenden Bereich (Sensitivität von 38,2 Prozent und Spezifität von 93,7 Prozent) sind ähnliche Ergebnisse festzustellen.

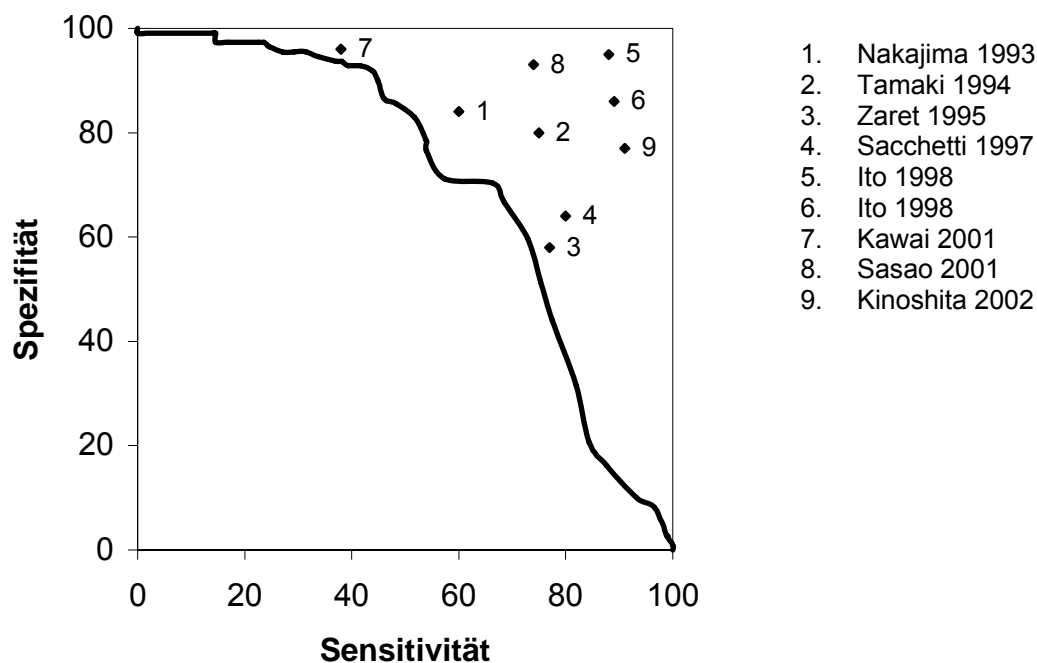


Abb. 6.2: Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität der  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin-Myokard-SPECT im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (Stenosen  $\geq 75$  Prozent, Anzahl der Sektoren  $i = 1$ , Stenosegrad bei Zaret et al. (1995)  $\geq 70$  Prozent).

Galassi et al. (2000) untersuchten 816 Patienten ohne akuten Herzinfarkt, wobei zwischen Personen ohne Perfusionsdefekt, mit leichten und schwerwiegenden Defekten differenziert wurde. Dabei stellte die Forschergruppe bei der Gruppe mit geringen Defekten eine geringe Sensitivität von nur 50 Prozent fest,

wobei bei der Spezifität ein Wert von 78 Prozent errechnet wurde. Bei den Patienten ohne Mängel in den Szintigrammen oder mit großen Defekten wurden hingegen eine Sensitivität von 75 bzw. 77 Prozent und eine Spezifität von 80 bzw. 82 Prozent festgestellt. Es bestehen also Schwierigkeiten bei der Detektion von geringen Perfusionsdefekten, was sich an der Höhe der Sensitivität ablesen lässt (Tab. 6.1).

| Autor (Jahr)             | n   | Kontrollpersonen | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Accuracy Rate [%] | Zusammensetzung des Patienten-Kollektivs<br>Anzahl der Patienten mit 1 / 2 / 3-Gefäß-KHK  | V<br>Q |
|--------------------------|-----|------------------|------------------|----------------|-------------------|---|--------|
| Nakajima et al. (1993)   | 26  |                  | 60               | 84             | 74                | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>6 mit HI  | V      |
| Sridhara et al. (1994)   | 22  |                  | 86               |                |                   | Stenosen $\geq$ 50 Prozent  |        |
| Tamaki et al. (1994)     | 22  | 3                | 75               | 80             | 77                | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>12 mit HI   | V<br>Q |
| Thorley et al. (1995)    | 86  | 15               | 94               | 85             |                   | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>30 / 26 / 14  | Q      |
| Zaret et al. (1995)      | 252 | 58               | 77               | 58             |                   | Stenosen $\geq$ 70 Prozent<br>23 mit HI<br>Vergleich zu $^{201}\text{Tl}$ ; 1- und 2-Tages-Protokolle; Normalcy rate 97 %; ppV 89, npV 37 | V<br>Q |
| Yong et al. (1996)       | 19  |                  | 100              |                | 100               | 12 mit HI<br>2 / 8 / 8<br>Belastung – Ruhe  | V      |
|                          |     |                  | 94               |                | 95                | Ruhe – Belastung (2 Tage)   |        |
| Benoit et al. (1996)     | 104 |                  | 86               | 78             |                   | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>Vergleich mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi und EKG   | Q      |
| Georgoulas et al. (1996) | 48  | 4                | 72-91            | 80-88          |                   | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>8 mit HI<br>21 / 18 / 9<br>ppV: 76,4-88,5, npV: 83,3-85,7   | V      |
| Montz et al. (1996)      | 142 |                  | 93               | 38             | 85                | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>64 mit HI<br>39 / 82 (Mehrfäß-KHK)<br>Multicenterstudie   | V      |
| Sullo et al. (1996)      | 61  | 13               | 77               | 93             | 85                | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>21 / 15 / 14  | V<br>Q |
| Cuocolo et al. (1997)    | 25  | 1                | 79               | 88             | 83                | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>12 / 7 / 6  | V      |

| Autor (Jahr)                  | n   | Kon-<br>troll-<br>per-<br>so-<br>nen | Sensi-<br>tivität<br>[%] | Spezi-<br>fität<br>[%] | Accu-<br>racy<br>Rate<br>[%] | Zusammensetzung des Pa-<br>tienten-Kollektivs<br>Anzahl der Patienten mit<br>1 / 2 / 3-Gefäß-KHK          | V<br>Q |
|-------------------------------|-----|--------------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------------|---|--------|
| He et al. (1997)              | 48  | 11                                   | 85                       | 55                     |                              | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>33 mit HI,<br>27 / 13 / 8<br>1-Tages-Protokoll<br>Dipyridamol-Belastung     | V      |
| Sacchetti et al.<br>(1997)    | 67  | 13                                   | 64                       | 66                     |                              | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>43 mit HI<br>1-Gefäß-KHK: 35<br>Mehrgefäß-KHK: 31                           | V      |
|                               |     |                                      | 80                       | 64                     |                              | Stenosen $\geq$ 75 Prozent  |        |
| van Eck-Smit et<br>al. (1997) | 26  | 43                                   | 83                       | 100                    |                              | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>66 mit HI<br>22 / 20 / 14<br>1-Tages-Protokoll                              | V      |
|                               | 34  | 54                                   | 90                       | 75                     |                              | 2-Tages-Protokoll   |        |
| Boomsma et al.<br>(1998)      | 36  | 29                                   | 94                       | 66                     |                              | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>13 mit HI<br>19 / 10 / 7<br>ppV 77, npV 90<br>1-Tages-Protokoll             | V      |
| Heller et al.<br>(1998)       | 204 | 153                                  | 90                       | 60                     | 65                           | kein HI<br>ppV 12, npV 99; Vgl. bei Pat.<br>mit Angina pectoris   | V      |
| Ito et al. (1998)             | 17  | 10                                   | 89                       | 86                     | 88                           | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>17 mit HI, 6 mit Angina pec-<br>toris<br>6 / 3 / 8<br>10 min nach Injektion | V      |
|                               |     |                                      | 88                       | 95                     | 92                           | 70 min nach Injektion   |        |
| Takeishi et al.<br>(1998)     | 65  |                                      | 89                       | 86                     | 88                           | Stenosen $\geq$ 50 Prozent  | V      |
| Azzarelli et al.<br>(1999)    | 235 | 61                                   | 95                       | 76                     | 95                           | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>Normalcy rate 93 Prozent  | V      |
| Duca et al.<br>(1999)         | 75  |                                      | 73                       | 93                     |                              | kein HI<br>Vgl. mit Serummarkern; ppV<br>89, npV 81   | V      |
| Elhendy et al.<br>(2000a)     | 124 |                                      | 80                       | 72                     | 77                           | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>13 / 27 / 31<br>Dobutamin-Belastung   | V      |
| Elhendy et al.<br>(2000b)     | 50  |                                      | 90                       | 55                     | 76                           | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>13 / 10 / 7<br>ppV 75, npV 79; Transplan-<br>tate, Dobutamin-Belastung      | V      |

| Autor (Jahr)               | n   | Kon-<br>troll-<br>per-<br>so-<br>nen | Sensi-<br>tivität<br>[%] | Spezi-<br>fität<br>[%] | Accu-<br>racy<br>Rate<br>[%] | Zusammensetzung des Pa-<br>tienten-Kollektivs<br>Anzahl der Patienten mit<br>1 / 2 / 3-Gefäß-KHK | V<br>Q |
|----------------------------|-----|--------------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------------|--|--------|
| Galassi et al.<br>(2000)   | 816 |                                      | 75                       | 80                     |                              | ohne akutem HI<br>kein Perfusionsdefekt  | V      |
|                            |     |                                      | 50                       | 78                     |                              | geringer Perfusionsdefekt  |        |
|                            |     |                                      | 77                       | 82                     |                              | großer Perfusionsdefekt  |        |
| Hamada et al.<br>(2001)    | 49  |                                      | 91                       | 89                     |                              | alle Patienten mit erstem HI<br>28 / 9 / 12  | V      |
| Kawai et al.<br>(2001)     | 66  | 45                                   | 38                       | 96                     |                              | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>mit AP, kein HI oder PTCA,<br>Vergleich mit BMIPP<br>33 / 25 / 8   | V      |
| Sasao et al.<br>(2001)     | 30  | 8                                    | 74                       | 93                     | 87                           | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>19 mit HI, 5 mit PTCA, 7 mit<br>2- oder 3-KHK                      | V<br>Q |
| Soman et al.<br>(2001)     | 81  | 7                                    | 58                       | 57                     |                              | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>52 / 29 / -  | V<br>Q |
| Acampa et al.<br>(2002)    | 17  |                                      | 70                       | 70                     | 70                           | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>alle mit HI, erniedrigte Ejek-<br>tionsfraktion<br>8 / 4 / 5       | V      |
| Kinoshita et al.<br>(2002) | 55  | 20                                   | 91                       | 77                     | 84                           | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>ohne HI<br>17 / 25 / 13  | V      |

Tab. 6.1: Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez) der  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin-Myokard-SPECT (ppV: positiver prädiktiver Wert (in Prozent), npV: negativer prädiktiver Wert (in Prozent), HI: Herzinfarkt, AP: Angina pectoris, V: Visuell beurteilt, Q: Quantitativ beurteilt).

Wurden in der vorliegenden Arbeit auch solche Patienten aufgenommen, die nur geringe Stenosegrade von  $\geq 50$  Prozent und somit eine milde Koronare Herzkrankheit zeigten, lagen die Sensitivität bei 63,6 Prozent und die Spezifität bei 68,9 Prozent. Wird das Patientenkollektiv auf solche Patienten mit einem Stenosegrad von  $\geq 70$  Prozent einengt, lässt sich die Sensitivität bzw. Spezifität auf 67,8 bzw. 66,4 Prozent steigern. Diese Werte stellen gleichzeitig auch die besten Ergebnisse dieser Arbeit dar.

## **6.5 Beurteilung der Myokardszintigramme unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation**

(Tab. 6.2, Abb. 6.3, Abb. 6.4, Abb. 6.5, Abb. 6.6, Abb. 6.7 und Abb. 6.8)

Beim Vergleich der unterschiedlichen Hauptgefäßprovinzen lässt sich feststellen, dass die Sensitivität und Spezifität im Bereich des RIVA geringer waren als im RCX- und RCA-Versorgungsgebiet. Die Werte für Sensitivität zur Erkennung eines Perfusionsdefekts in der vorliegenden Arbeit im Gebiet des RIVA lag nur bei 49,4 Prozent bzw. bei 48,7 Prozent für die Spezifität, wenn ein Stenosegrad von 50 Prozent angenommen wurde. Vergleichbar dazu sind die Sensitivitätswerte von Thorley et al. (1995), Yong et al. (1996) und Ito et al. (1998), die eine höhere Sensitivität in den Gebieten des RCA und RCX anzeigen als in der RIVA-Region.

Zur Analyse der niedrigen Sensitivität und Spezifität besonders im RIVA-Gebiet wurde den der ROC-Analyse zugrunde liegenden Daten Beachtung geschenkt (s. S. 71). Betrachtet wurde auch die Höhe der Belastung zum Zeitpunkt des Abbruchs. Die Fahrradergometrie wird durchgeführt, damit mit steigender Belastung auch die Herzfrequenz als der altersabhängige, belastungslimitierende Faktor zunimmt. Eventuell vorliegende Stenosen können bei ausreichender Belastung hämodynamisch wirksam und in der Myokardperfusionsszintigraphie erkannt werden. Bei unzureichender Belastung dilatieren die Koronargefäße aber nicht in genügendem Maße, so dass mögliche Defekte nicht identifiziert werden können und damit die Sensitivität sinkt (Schicha et al. 1997). Inadäquate Belastung wird als wichtiger Faktor für falsch-negative Ergebnisse gesehen (Iskandrian et al. 1989, Peng et al. 2001). Dies bedeutet, dass bei zunehmender Belastung die Zahl der richtig-positiven Ergebnisse zunimmt. Dies lässt sich in dieser Arbeit allerdings nicht bestätigen (Abb. 5.7 und Abb. 5.8). Obwohl die Herzfrequenz bei Belastungsende im Verhältnis zur altersentsprechende Herzfrequenz zunahm und die Patienten somit stärker belastet wurden, fiel der Anteil der richtig positiven Ergebnisse von 44 auf 40 und 35 Prozent ab (Abb. 5.7). Ebenso sieht es bei alleiniger Betrachtung des RIVA-Gebiets aus. Der Anteil der richtig positiven Ergebnisse sank von 29 auf 22 und 18 Prozent ab.

Dieser Sachverhalt kann in dieser Studie nicht abschließend geklärt werden und verlangt weitere Forschungsarbeit.

Viele andere Autoren beschreiben aber gleich gute bzw. sogar bessere Werte beim Vergleich der RIVA-Region mit den Versorgungsgebieten des RCA und RCX (Tab. 6.2). Dazu zählen Tamaki et al. (1994), Georgoulas et al. (1996), Sullo et al. (1996), Kawai et al. (2001) und Sasao et al. (2001).

Werden die RCA- und RCX-Region zu einem Gebiet zusammengefasst, wie es Mahmood et al. (1995) getan haben, ergeben sich höhere Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für die betrachtete Region, als wenn diesen einzeln Aufmerksamkeit geschenkt wird. Auf diesem Wege konnte die Spezifität für das zusammengefasste RCX-RCA-Gebiet von 64,3 (RCX) bzw. 61,3 Prozent (RCA) auf 65,8 Prozent gesteigert werden (s. S. 69).

Yong et al. (1996) vergleichen zwei Formen von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin-Untersuchungen: Zum einen fand eine Ruhe-Belastungs-Szintigraphie statt, zum anderen in der Reihenfolge Belastung-Ruhe. Bei der Sensitivität in der Ruhe-Belastungs-Studie wurde für das RIVA-Versorgungsgebiet ein Wert von 77 Prozent ermittelt, für die Region des RCA 94 Prozent und für den Bereich des RCX 80 Prozent. Höhere Werte werden allerdings im umgekehrten Ablauf erzielt. Dabei ließen sich die Sensitivität und Spezifität um bis zu 12 Prozentpunkte steigern.

In Tab. 6.2, Abb. 6.3, Abb. 6.4, Abb. 6.5, Abb. 6.6, Abb. 6.7 und Abb. 6.8 finden sich zum Teil Werte für Sensitivität und Spezifität von 100 Prozent für einzelne Koronarprovinzen. Dies lässt sich mit der geringen Anzahl an Patienten und deren starken Selektion erklären (s. S. 77). Cuocolo et al. (1997) errechneten für die Spezifität im RIVA-Gebiet einen Wert von 100 Prozent in einer Gruppe von nur 25 Personen. 26 Patienten lagen einer Studie von van Eck-Smit et al. (1997) zugrunde, in der eine Spezifität von 100 Prozent in der Versorgungsprovinz des RIVA und RCX gefunden wurde. Ito et al. (1998) bestimmten die Sensitivität mit 100 Prozent im RIVA- und RCX-Gebiet bei einem Patientenkollektiv



von nur 17 Personen. Als weitere Beispiele für eine geringe Patientenzahl gelten mit einer Spezifität von jeweils 100 Prozent im Versorgungsbereich des RCX Tamaki et al. (1994, 22 Patienten) und Nakajima et al. (1993, 26 Patienten).

| Autor             | Jahr | Anzahl Pat. | Kontrollpersonen | RIVA     |          |         | RCA      |          |         | RCX      |          |         | Zusammensetzung des Patientenkollektivs (1 / 2 / 3-Gefäß-KHK)<br>Stenosegrade+Bemerk. | V/Q |
|-------------------|------|-------------|------------------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|---|-----|
|                   |      |             |                  | Sens [%] | Spez [%] | Acc [%] | Sens [%] | Spez [%] | Acc [%] | Sens [%] | Spez [%] | Acc [%] |   |     |
| Mahmood et al.    | 1995 | 25          |                  | 85       | 70       |         | 78       | 71       |         | 69       | 70       |         | 13 mit HI<br>10 / 8 / 4<br>Sens (RCX+RCA) 76,<br>Spez (RCX+RCA) 71                    | Q   |
| Thorley et al.    | 1995 | 86          | 15               | 71       | 86       |         | 89       | 73       |         | 80       | 91       |         | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>30 / 26 / 14  | Q   |
| Nakajima et al.   | 1993 | 26          |                  | 78       | 90       |         | 57       | 67       |         | 44       | 100      |         | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>6 mit HI  | V   |
| Sridhara et al.   | 1994 | 22          |                  | 80       |          |         | 93       |          |         | 75       |          |         | Stenosen $\geq$ 50 Prozent  | V   |
| Yong et al.       | 1996 | 19          |                  | 77       |          | 75      | 94       | 33       | 84      | 80       | 78       | 79      | 12 mit HI<br>2 / 8 / 8<br>Ruhe – Belastung  | V   |
|                   |      |             |                  | 88       |          | 87      | 100      | 33       | 90      | 90       | 67       | 79      | Belastung – Ruhe  | V   |
| Georgoulas et al. | 1996 | 48          | 4                | 91       | 83       |         | 91       | 81       |         | 72       | 88       |         | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>8 mit HI<br>21 / 18 / 9                                 | V   |
| Montz et al.      | 1996 | 142         |                  | 64       | 84       | 71      | 86       | 57       | 73      | 49       | 91       | 72      | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>64 mit HI<br>1-Gefäß-KHK: 39 / 82<br>(Mehrgefäß-KHK)    | V   |
| Cuocolo et al.    | 1997 | 25          | 1                | 81       | 100      | 85      | 73       | 87       | 81      | 83       | 86       | 85      | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>12 / 7 / 6<br>Vergleich mit Herz-Echo                   | V   |
| He et al.         | 1997 | 48          | 11               | 46       | 76       |         | 89       | 46       |         | 24       | 94       |         | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>33 mit HI<br>27 / 13 / 8                                | V   |

| Autor               | Jahr | Anzahl Pat. | Kontrollpersonen | RIVA     |          |         | RCA      |          |         | RCX      |          |         | Zusammensetzung des Patientenkollektivs (1 / 2 / 3-Gefäß-KHK) Stenosegrade+Bemerk.      | V/Q |
|---------------------|------|-------------|------------------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|---|-----|
|                     |      |             |                  | Sens [%] | Spez [%] | Acc [%] | Sens [%] | Spez [%] | Acc [%] | Sens [%] | Spez [%] | Acc [%] |   |     |
| Kluge et al.        | 1997 | 286         |                  |          |          |         | 65       | 88       |         | 71       | 75       |         | Ohne Korrektur  | V   |
|                     |      |             |                  |          |          |         | 88       | 100      |         | 94       | 100      |         | Mit Korrektur   |     |
| Sacchetti et al.    | 1997 | 67          | 13               | 59       | 68       |         | 88       | 49       |         | 47       | 81       |         | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>43 mit HI<br>1-Gefäß-KHK: 35 / 31<br>(Mehrgefäß-KHK)      | V   |
|                     |      |             |                  | 80       | 65       |         | 100      | 46       |         | 58       | 78       |         | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>s. oben   |     |
| van Eck-Smit et al. | 1997 | 26          | 43               | 75       | 100      |         | 80       | 82       |         | 40       | 100      |         | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>66 mit HI<br>22 / 20 / 14<br>1-Tages-Protokoll            | V   |
|                     |      | 34          | 54               | 92       | 90       |         | 73       | 75       |         | 43       | 100      |         | 2-Tages-Protokoll   |     |
|                     |      |             |                  | 83       |          |         | 76       |          |         | 42       |          |         | Summe   |     |
| Boomsma et al.      | 1998 | 36          | 29               | 78       | 71       |         | 91       | 70       |         | 50       | 94       |         | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>13 mit HI<br>19 / 10 / 7                                  | V   |
| Ito et al.          | 1998 | 17          | 10               | 71       | 91       |         | 100      | 85       |         | 100      | 85       |         | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>17 mit HI, 6 mit AP<br>6 / 3 / 8<br>10 min nach Injektion | V   |
|                     |      |             |                  | 70       | 100      |         | 100      | 92       |         | 100      | 92       |         | 70 min nach Injektion   |     |
| Azzarelli et al.    | 1999 | 235         | 61               | 71       | 94       | 79      | 73       | 91       | 81      | 61       | 96       | 78      | Stenosen $\geq$ 50 Prozent  | V   |
| Elhendy et al.<br>a | 2000 | 124         |                  | 61       | 83       | 71      | 57       | 77       | 69      | 51       | 79       | 67      | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>13 / 27 / 31  | V   |

| Autor          | Jahr      | Anzahl Pat. | Kontrollpersonen | RIVA     |          |         | RCA      |          |         | RCX      |          |         | Zusammensetzung des Patientenkollektivs (1 / 2 / 3-Gefäß-KHK) Stenosegrade+Bemerk. | V/Q     |
|----------------|-----------|-------------|------------------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|--|---------|
|                |           |             |                  | Sens [%] | Spez [%] | Acc [%] | Sens [%] | Spez [%] | Acc [%] | Sens [%] | Spez [%] | Acc [%] |  |         |
| Elhendy et al. | 2000<br>b | 50          |                  | 67       | 73       | 70      | 58       | 84       | 78      | 67       | 81       | 76      | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>13 / 10 / 7<br>Herztransplantate                     | V       |
| Kawai et al.   | 2001      | 66          | 45               | 90       | 88       |         | 80       | 75       |         | 50       | 75       |         | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>alle Pat. mit AP, kein HI<br>oder PTCA, 33 / 25 / 8  | V       |
| Tamaki et al.  | 1994      | 22          | 3                | 89       | 86       | 88      | 80       | 60       | 68      | 50       | 100      | 76      | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>12 mit HI  | V+<br>Q |
| Sullo et al.   | 1996      | 61          | 13               | 85       | 91       | 87      | 71       | 90       | 81      | 72       | 97       | 86      | Stenosen $\geq$ 50 Prozent<br>21 / 15 / 14   | V+<br>Q |
| Sasao et al.   | 2001      | 30          | 8                | 89       | 95       | 93      | 67       | 91       | 83      | 69       | 94       | 83      | Stenosen $\geq$ 75 Prozent<br>19 mit HI, 5 mit PTCA, 7<br>mit 2- oder 3-KHK        | V+<br>Q |

Tab. 6.2: Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez) der  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin-Myokard-SPECT bezogen auf die drei Hauptgefäße (Acc: Accuracy Rate, ppV: positiver prädiktiver Wert [%], npV: negativer prädiktiver Wert [%], HI: Herzinfarkt, AP: Angina pectoris, V: Visuell beurteilt, Q: Quantitativ beurteilt).

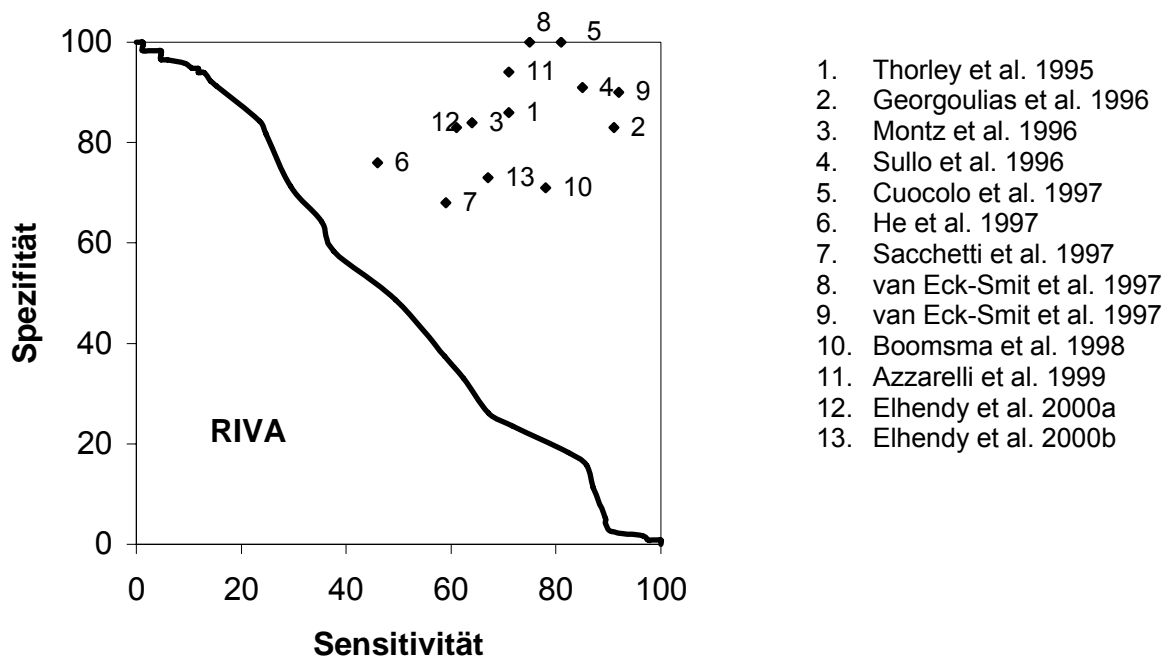


Abb. 6.3: Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität für die RIVA-Gefäßprovinz im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (Stenosen  $\geq 50$  Prozent, Anzahl der Sektoren  $i = 1$ ).

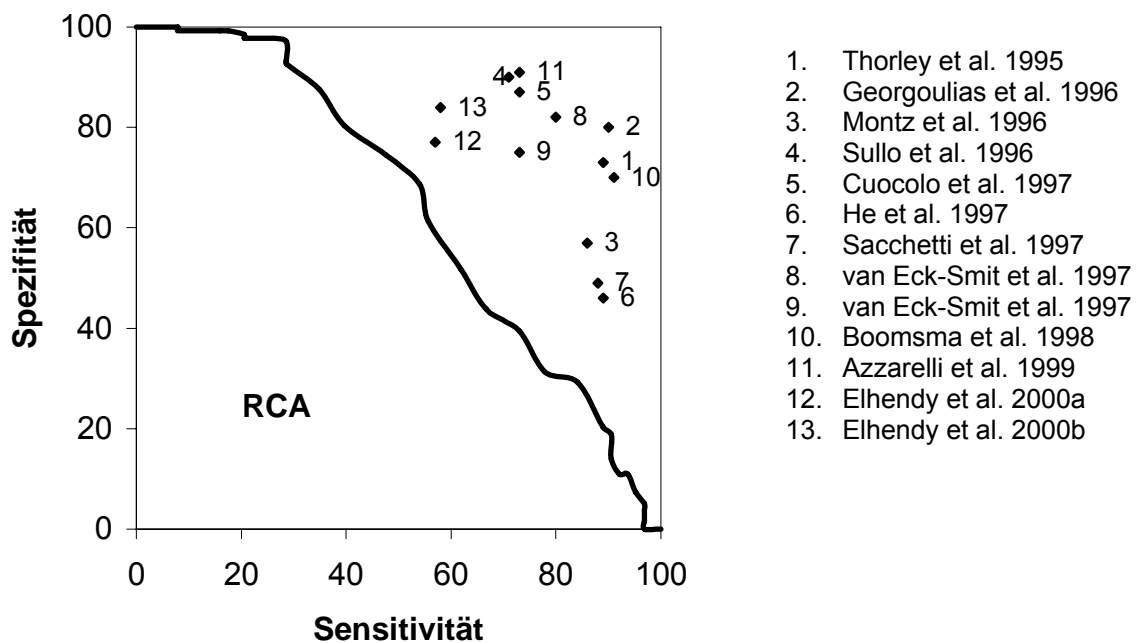


Abb. 6.4: Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität für die RCA-Gefäßprovinz im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (Stenosen  $\geq 50$  Prozent, Anzahl der Sektoren  $i = 1$ ).

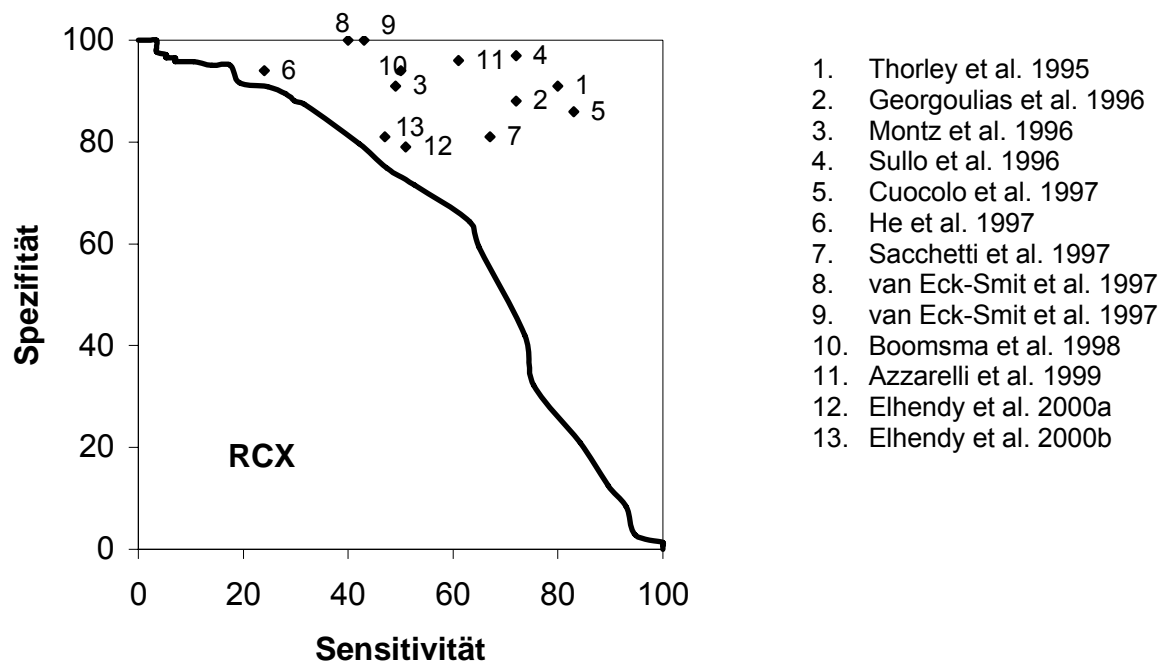


Abb. 6.5: Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität für die RCX-Gefäßprovinz im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (Stenosen  $\geq 50$  Prozent, Anzahl der Sektoren  $i = 1$ ).

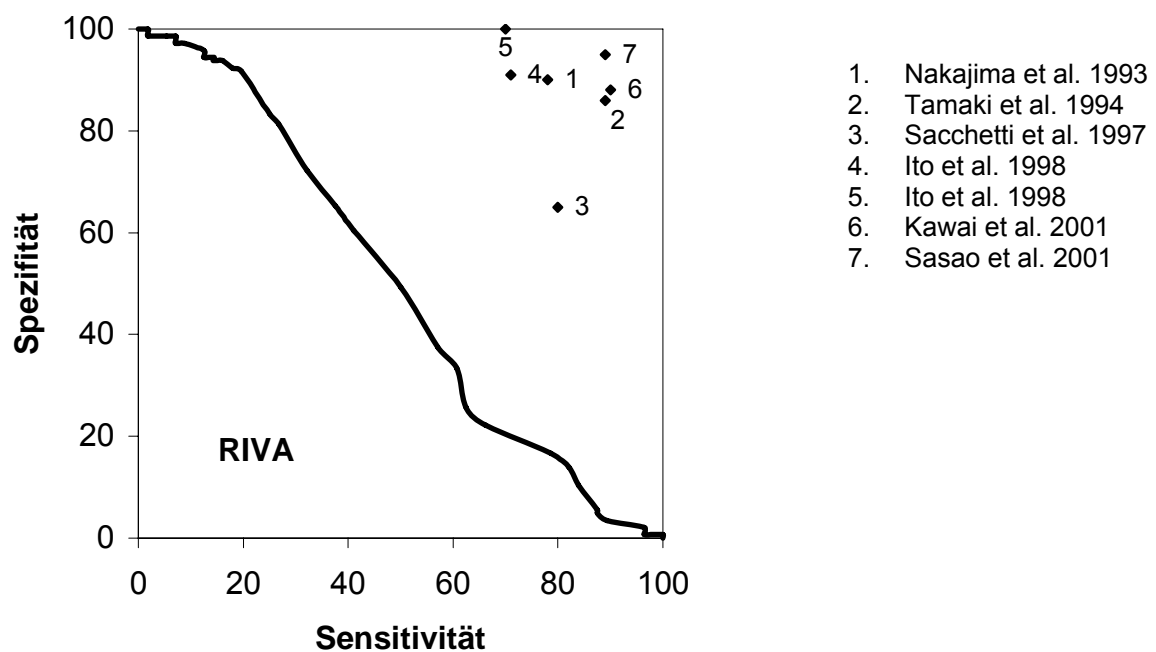


Abb. 6.6: Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität für die RIVA-Gefäßprovinz im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (Stenosen  $\geq 75$  Prozent, Anzahl der Sektoren  $i = 1$ ).

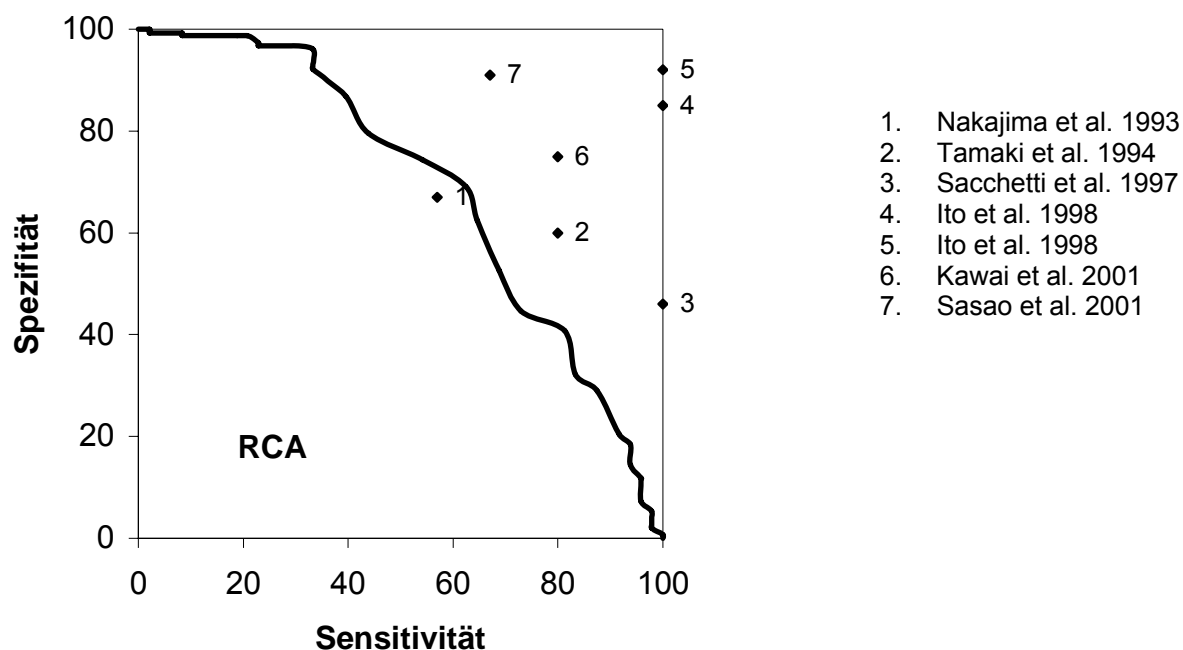


Abb. 6.7: Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität für die RCA-Gefäßprovinz im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (Stenosen  $\geq 75$  Prozent, Anzahl der Sektoren  $i = 1$ ).

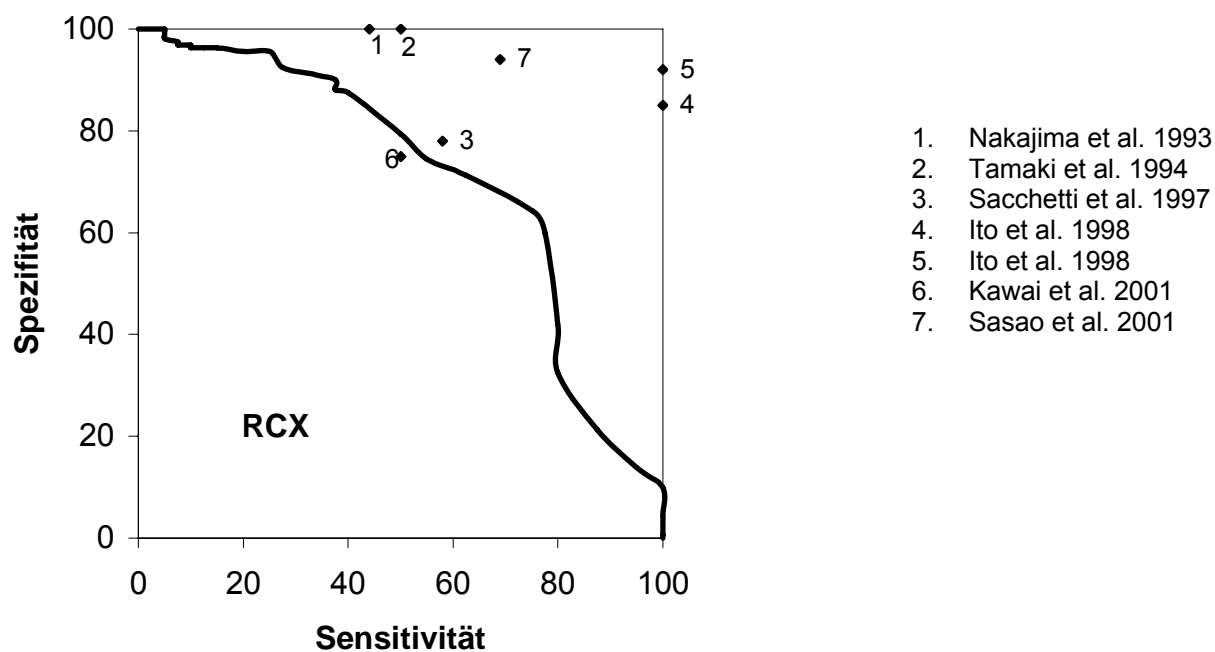


Abb. 6.8: Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität für die RCX-Gefäßprovinz im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (Stenosen  $\geq 75$  Prozent, Anzahl der Sektoren  $i = 1$ ).

## 6.6 Vergleich der Myokardszintigraphie mit $^{201}\text{Tl}$ und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi

In den 80er Jahren galt die  $^{201}\text{Tl}$ -Myokardszintigraphie als etablierte Methode zur Bestimmung des Myokardzustandes (Georgoulas et al. 2006). Allerdings überwiegen die physikalischen Einschränkungen gegenüber den ansonsten hervorragenden pathophysiologischen Eigenschaften, vor allen in Bezug auf die geringe Photonenenergie des Tracers von 68 bis 80 keV und der langen Halbwertszeit.

Allerdings wird aufgrund der nur geringen Redistribution von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  eine zusätzliche Dosis des Tracers injiziert, um eine Untersuchung sowohl unter Belastung als auch in Ruhe durchzuführen (Sinusas et al. 1994). Nur auf diesem Wege lässt sich der gleiche Informationsgehalt erreichen wie beim einmaligen Einsatz von  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid. Daraus ergibt sich, dass bei  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tracern auch ein 2-Tages-Protokoll denkbar ist. Dies wurde aber in dieser Studie nur in 9,5 Prozent der Fälle durchgeführt. Gründe dafür sind der höhere organisatorische Aufwand und finanzielle Motive. Konkret heißt das, Fahrtkosten können bei ambulanten Patienten eingespart werden und bei stationären Aufenthalten wird eine verlängerte Anwesenheit im Krankenhaus vermieden. Van Eck-Smit et al. (1997) beschreiben ambivalente Ergebnisse im Vergleich der 1- und 2-Tages-Protokolle. Im Versorgungsgebiet des RIVA bzw. RCX zeigt sich eine leicht höhere Sensitivität beim 2-Tages-Protokoll als beim 1-Tages-Protokoll. Im Gebiet des RCA zeigt sich das umgekehrte Bild (Tab. 6.2).

Laut verschiedenen Studien (Jain et al. 1993, Flamen et al. 1995, Acampa et al. 2002) und deren guten Dokumentation kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse zwischen  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin bei der Identifikation der Koronaren Herzkrankheit, der Detektion von Defekten und deren Reversibilität als ähnlich eingestuft werden können. Allerdings berichten Galassi et al. (2000) von signifikanten Mängeln bei leichten bis mittleren Defekten bei mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  markierten Tracern (s. S. 79).

Zur Validierung von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin werden bei anderen Autoren Vergleiche mit drei anderen Methoden angestellt (Tab. 6.3). Zum einen messen Sridhara et



al. (1993), Shanoudy et al. (1998) und Ito et al. (1998)  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin an  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid-Aufnahmen. Zum anderen verwenden Flamen et al. (1995), Münch et al. (1997), Naruse et al. (1996), Gremillet et al. (1998), Widding et al. (1997) und Acampa et al. (1998) Aufnahmen mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi als Standard. Ferner setzen Sridhara et al. (1993), Shanoudy et al. (1998), Ito et al. (1998), Widding et al. (1997), Acampa et al. (1998) und Montz et al. (1996) zum Teil noch zusätzlich die Koronarangiographie als Goldstandard ein. Diese Arbeit setzt als Vergleichsmethode die Herzkatheteruntersuchung ein.

|                  |      | 201-Thallium | $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi | Koronar-angiographie |
|------------------|------|--------------|------------------------------|----------------------|
| Sridhara et al.  | 1993 | x            |                              | x                    |
| Shanoudy et al.  | 1998 | x            |                              | x                    |
| Ito et al.       | 1998 | x            |                              | x                    |
| Flamen et al.    | 1995 |              | x                            |                      |
| Münch et al.     | 1997 |              | x                            |                      |
| Naruse et al.    | 1996 |              | x                            |                      |
| Gremillet et al. | 1998 |              | x                            |                      |
| Hurwitz et al.   | 2000 |              | x                            |                      |
| Widding et al.   | 1997 |              | x                            | x                    |
| Acampa et al.    | 1998 |              | x                            | x                    |
| Montz et al.     | 1996 |              |                              | x                    |

Tab. 6.3: Vergleich der Referenzmethode(n) bei ausgewählten Quellen

Die Studie von Ravizzini et al. (2002) untersucht im Gegensatz zu den oben genannten Studien nicht Ergebnisse an sich, sondern die Durchführbarkeit in der klinischen Routine. Die Autoren stellen in Bezug auf die Effizienz von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin ein großes Plus fest. Dies liegt an einer kürzeren Gesamtuntersuchungszeit und an weniger Wiederholungsuntersuchungen, was auch an der geringeren Aktivität in der Leber von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin im Vergleich mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi liegen kann.  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin weist eine schnellere Clearance aus der Leber und einen höheren Herz-Leber-Quotienten auf als  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi. Zu diesem Ergebnis kommen Flamen et al. (1995) und Münch et al. (1997). Ähnliche Herz-Leber-Quotienten im Vergleich von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin und

-Sestamibi beschreiben Acampa et al. (1998). Ferner ist bei  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin kein Erhitzen bei der Präparation des Tracers notwendig.

Jain et al. betrachten in ihrer Studie aus dem Jahr 1993 besonders die Aktivität des  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin unterhalb des Diaphragma in der Nähe der inferioren Herzwand. Um Artefakte zu minimieren, empfehlen sie, dieser Region besondere Beachtung zu schenken, nicht der Aktivität in der Leber.

Mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierte Tracer, die in letzter Zeit der Nuklearkardiologie viele Fortschritte gebracht haben, verfügen laut Ravizzini et al. (2002) auch über negative Eigenschaften. Signifikante technische Begrenzungen finden sich in der hepatobiliären Ausscheidung, was eine frühe Bildgebung verhindert. Hohe Konzentrationen des radioaktiven Tracers in der Leber können zu Artefakten führen, besonders an der inferioren Wand bei Verwendung von gefilterten Backprojektion-Rekonstruktionen. Dies trete vor allem bei Untersuchungen in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung auf; unter Belastung auf einem Laufband nehme nach Ravizzini et al. (2002) der Blutfluss ins Splanchnikus-Versorgungsgebiet ab, so dass es zu weniger falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen komme. Von einer hohen Anreicherung im Abdomen, die vermehrt zu Artefakten führen können, berichten auch Sridhara et al. (1993) und Hurwitz et al. (2000).

Zum Zeitpunkt, wann die Myokard-SPECT durchgeführt werden sollte, gibt es vielfältige Studien. Es lassen sich Unterschiede bezüglich der Bildqualität, Diagnostikgenauigkeit und Patientenzufriedenheit feststellen. Jain et al. (1993), Montz et al. (1996) und Ito et al. (1998) bevorzugen eine schnelle Aufnahme zum Beispiel weniger als 30 Minuten nach der körperlichen Belastung. Gremillet et al. (1998) und Hurwitz et al. (2000) raten aber zur Vorsicht, weil die Bildqualität unter der erhöhten subdiaphragmalen Anreicherung leide.

Die relative Aufnahme von mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierten Tracern in das Myokard im Vergleich untereinander wird stark diskutiert. Münch et al. (1997) fanden eine schnellere initiale Aufnahme von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin als von  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi. Daraus folgt ein optimales Zeitfenster von 30 bis 60 Minuten nach der Tracerin-

jektion für die Bildaufnahme. Dagegen sprechen die Studien von Flamen et al. (1995), Gremillet et al. (1998) und Hurwitz et al. aus dem Jahre 2000. Diese beschreiben eine geringere Aufnahme von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin von etwa 20 Prozent im Vergleich mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi.

Acampa et al. (1998) beschreiben, dass eine Belastung mit dem Ergometer in Kombination mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin günstigere Ergebnisse liefern, als dies mit pharmakologischer Belastung geschehen kann, wofür sich Shanoudy et al. (1998) aussprechen.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, durch Selektion der Koronarangiographiedaten bessere Ergebnisse zu gewinnen. Dies geschieht dadurch, dass zum einen allen Gefäßen Beachtung geschenkt wird, zum anderen nur die Hauptäste für die Berechnung der ROC-Analyse herangezogen werden. Bei einem Stenosegrad von  $\geq 50$  Prozent lässt sich sogar ein Zuwachs der Sensitivität um 1,4 Prozentpunkte verzeichnen. Dem gegenüber steht ein Verlust der Spezifität von 0,9 Prozentpunkten. Dies lässt sich auch bei einer Stenosierung  $\geq 70$  Prozent feststellen. Hier sinken sowohl Sensitivität (minus 1,3 Prozentpunkte) als auch Spezifität (minus 2,6 Prozentpunkte) ab. Die Einschränkung auf die Hauptäste lässt sich nicht vertreten.

In dieser Arbeit wurde die Myokardperfusionsszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin mit der Koronarangiographie verglichen und sollte für den weiteren klinischen Einsatz validiert werden. Dazu wurde die ROC-Analyse herangezogen. Die Ergebnisse der Myokardperfusionsszintigraphie geben die Auswirkungen der Koronarstenosen brauchbar wieder. Es zeigten sich gute Übereinstimmungen mit den Befunden der Herzkatheteruntersuchung auch in Hinblick auf die Erkennung der Koronarstenosen und des Schweregrad der Koronaren Herzkrankheit. Die guten vorliegenden Ergebnisse bestätigen den Einsatz von  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin und des Computerprogrammes MyoSpect<sup>®</sup> in der täglichen Routine, besonders auch im Hinblick auf das Qualitätsmanagement in der Abteilung für klinische Nuklearmedizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. T. M. Behr).

## 7. Zusammenfassung

Nachdem in den 1970er Jahren  $^{201}\text{TI}$ -Chlorid und Ende der 1980er  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi für die nuklearmedizinische Diagnostik zur Verfügung gestellt wurde, kam Anfang der 1990er Jahre  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin auf den Markt. Dieses wurde in der Abteilung für klinische Nuklearmedizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. T. M. Behr) eingesetzt, allerdings stand eine Validierung der Methode noch aus. In diesem Zusammenhang sollte auch der Einsatz des Programmes MyoSpect<sup>®</sup> in dieser Arbeit erprobt werden.

Es wurde eine Datenbank konzipiert, in der die Ergebnisse von 198 Patienten aus dem Untersuchungszeitraum vom 6. Februar 2002 bis 8. August 2003 gespeichert wurden. Dazu zählen die Befunde der Koronarangiographien, die Resultate der Myokardperfusionsszintigraphie sowie klinische Untersuchungsergebnisse. Nur solche Patienten wurden ausgeschlossen, an denen Manipulationen wie ACB oder PTCA durchgeführt worden waren. Somit ist diese Studie auf die klinische Routinediagnostik im Vorfeld invasiver Maßnahmen zugeschnitten.

Anhand der ROC-Analyse wurde für verschiedene Stenosegrade und unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisierung die jeweils optimale Trennschwelle für die Entscheidung ermittelt, ob ein Szintigramm als pathologisch oder unauffällig bewertet wird. In einer weiteren Analyse wurden Sensitivität und Spezifität für Koronarstenosen in Haupt- und Nebenästen separat errechnet.

Bei einem Stenosegrad der Koronargefäße  $\geq 50$  Prozent wurde eine Sensitivität von 63,6 Prozent bei einer Spezifität von 68,9 Prozent erreicht, wenn sowohl Haupt- als auch Nebenästen bewertet wurden. Die Trennschwelle lag bei  $x = \text{Median}-12$ . Eine höhere Sensitivität wurde erreicht bei einem Stenosegrad von  $\geq 70$  Prozent, wobei die Spezifität auf 66,4 Prozent absank (Tab. 7.1).

Im Hinblick allein auf die Hauptäste variieren die Werte auf eine Sensitivität von 65 Prozent und eine Spezifität von 68 Prozent bei einem Stenosegrad  $\geq 50$  Prozent und einer Schwelle von  $x = \text{Median}-12$ . Bei einem Stenosegrad von  $\geq 70$

Prozent und derselben Trennschwelle senkte sich die Spezifität auf 63,8 Prozent ab, im Gegenzug stieg die Sensitivität auf 66,7 Prozent an. Weitere Ergebnisse für das RIVA-, RCA-, RCX- und das zusammengefassten RCX-RCA-Gebiet können Tab. 7.1 entnommen werden.

| Gefäß(e)           | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | Sektoren i | Schwelle x | Stenosegrad [%] |
|--------------------|------------------|----------------|------------|------------|-----------------|
| Haupt- + Nebenäste | 63,6             | 68,9           | 1          | Median-12  | ≥ 50            |
| Haupt- + Nebenäste | 67,8             | 66,4           | 1          | Median-12  | ≥ 70            |
| Hauptäste          | 65,0             | 68,0           | 1          | Median-12  | ≥ 50            |
| Hauptäste          | 66,7             | 63,8           | 1          | Median-12  | ≥ 70            |
| RIVA               | 49,4             | 48,7           |            | Median+1   | ≥ 50            |
| RCX                | 63,2             | 64,3           |            | Median-2   | ≥ 50            |
| RCA                | 55,6             | 61,3           |            | Median-1   | ≥ 50            |
| RCX+RCA            | 60,2             | 65,8           |            | Median-4   | ≥ 50            |

*Tab. 7.1: Optimale Ergebnisse dieser Arbeit, zusammengefasst mit Angabe der Sensitivität, Spezifität, Anzahl der als pathologisch gewerteten Sektoren, der Entscheidungsschwelle und des Stenosegrades.*

Zum Umgang mit MyoSpect® lässt sich feststellen, dass das Programm einfach zu bedienen ist. In der Handhabung erwies sich das Produkt der Firma Segami als zeiteffektiv. Die Ergebnisse sind jederzeit reproduzierbar.

Aufgrund der vorliegenden Arbeit lassen sich folgende Erkenntnisse erzielen: <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin zeigt gute Ergebnisse in der Diagnostik und Lokalisation von koronaren Minderperfusionen in der klinischen Routine, wobei eine hohe Korrelation mit den Befunden der Koronarangiographie besteht. Ferner ermöglichen es die Ergebnisse der Szintigramme, Therapievorschlüsse zum Beispiel in Hinblick auf invasive Eingriffe auszusprechen und einen wesentlichen Beitrag im Qualitätsmanagement der Myokardszintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin zu leisten.

## 8. Literatur

1. Acampa W, Cuocolo A, Petretta M, Bruno A, Castellani M, Finzi A, Gerundini P. Tetrofosmin imaging in the detection of myocardial viability in patients with previous myocardial infarction: comparison with sestamibi and TI-201 scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2002 Jan-Feb; 9 (1): 33-40.
2. Acampa W, Cuocolo A, Sullo P, Varrone A, Nicolai E, Pace L, Petretta M, Salvatore M. Direct comparison of technetium 99m-sestamibi and technetium 99m-tetrofosmin cardiac single photon emission computed tomography in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1998 May-Jun; 5 (3): 265-74.
3. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Araki T. Technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 uptake in rat myocardial cells. *J Nucl Med* 1998 Feb; 39 (2): 266-71.
4. Azzarelli S, Galassi AR, Foti R, Mammana C, Musumeci S, Giuffrida G, Tamburino C. Accuracy of 99mTc-tetrofosmin myocardial tomography in the evaluation of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1999 Mar-Apr; 6 (2): 183-9.
5. Bateman TM. Clinical relevance of a normal myocardial perfusion scintigraphic study. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: 172-3.
6. Bavelaar-Croon CD, Atsma DE, van der Wall EE, Dibbets-Schneider P, Zwinderman AH, Pauwels EK. The additive value of gated SPET myocardial perfusion imaging in patients with known and suspected coronary artery disease. *Nucl Med Commun* 2001 Jan; 22 (1): 45-55.
7. Benoit T, Vivegnis D, Lahiri A, Itti R, Braat S, Rigo P. Tomographic myocardial imaging with technetium-99m tetrofosmin. Comparison with tetrofosmin and thallium planar imaging and with angiography. *Eur Heart J* 1996 Apr; 17 (4): 635-42.
8. Bohuslavizki KH, Mester J, Clausen M. Arbeitsgemeinschaft Standardisierung: Bildbeispiele zur standardisierten nuklearmedizinischen Bilddokumentationen. *Nuklearmedizin* 1997; 36 (7): 53-54.
9. Boomsma MM, Niemeyer MG, van der Wall EE, van Eck-Smit BL, Zwinderman AH, Boomsma JH, Pauwels EK. Tc-99m tetrofosmin myocardial SPECT perfusion imaging: comparison of rest-stress and stress-rest protocols. *Int J Card Imaging* 1998 Apr; 14 (2): 105-11.
10. Boz A, Gungor F, Karayalçın B, Yildiz A. The effects of solid food in prevention of intestinal activity in Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2003; 10 (2): 161-7.

11. Braat SH, Leclercq B, Itti R, Lahiri A, Sridhara B, Rigo P. Myocardial imaging with technetium-99m-tetrofosmin: comparison of one-day and two-day protocols. *J Nucl Med* 1994 Oct; 35 (10): 1581-5.
12. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66 (6): 1146-1149.
13. Büll U, Kirsch CM, Höfling B, Roedler HD. Ergebnisse der <sup>201</sup>Thallium-SPECT des Myokards zur Erfassung der koronaren Herzkrankheit und zur Verlaufskontrolle bei perkutaner transluminaler koronarer Angioplastik. *Nuklearmedizin* 1986; 25: 71-77.
14. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Bermejo B, Armadans L, Castell J, Casans I, Jurado J, Magrina J, de la Rosa JN. Interhospital observer agreement in interpretation of exercise myocardial Tc-99m tetrofosmin SPECT studies. *J Nucl Cardiol* 2001 Jan-Feb; 8 (1): 49-57.
15. Clark AN, Beller GA. The present role of nuclear cardiology in clinical practice. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) and the International Association of Radiopharmacology 2005; 49 (1): 43-58.
16. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin*. Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 5. Aufl., 2004: 229.
17. Cuocolo A, Sullo P, Pace L, Nappi A, Gisonni P, Nicolai E, Trimarco B, Salvatore M. Adenosine coronary vasodilation in coronary artery disease: technetium-99m tetrofosmin myocardial tomography versus echocardiography. *J Nucl Med* 1997 Jul; 38 (7): 1089-94.
18. DePuey EG, Garcia EV. Optimal Specificity of Thallium-201 SPECT Through Recognition of Imaging Artifacts. *J Nucl Med* 1989; 30: 441-449.
19. DeRouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1977; 55: 324-8.
20. Di Cola J, Moore M, Shearer D, O'Reilly G, Most AS, Gerwitz H. Limitations of visual assessment of redistribution in thallium images. *Am Heart J* 1984; 4: 926-32.
21. Dodge HT, Baxley WA: Hemodynamic aspects of heart failure. *American Journal of Cardiology* 1968; 22: 24-34.
22. Duca MD, Giri S, Wu AH, Morris RS, Cyr GM, Ahlberg A, White M, Waters DD, Heller GV. Comparison of acute rest myocardial perfusion imaging and serum markers of myocardial injury in patients with chest pain syndromes. *J Nucl Cardiol* 1999 Nov-Dec; 6 (6): 570-6.
23. Elhendy A, Sozzi FB, Valkema R, van Domburg RT, Bax JJ, Roelandt JR. Dobutamine technetium-99m tetrofosmin SPECT imaging for the diagnosis of coronary artery disease in patients with limited exercise capacity. *J Nucl Cardiol* 2000a Nov-Dec; 7 (6): 649-54.

24. Elhendy A, Sozzi FB, van Domburg RT, Vantrimpont P, Valkema R, Krenning EP, Roelandt JR, Maat LP, Balk AH. Accuracy of dobutamine tetrofosmin myocardial perfusion imaging for the noninvasive diagnosis of transplant coronary artery stenosis. *J Heart Lung Transplant* 2000b Apr; 19 (4): 360-6.
25. Erdmann E. Kardiologie. In: Zöllner (Hrsg.): Innere Medizin. Springer, Berlin, 1991: 163.
26. Flamen P, Bossuyt A, Franken PR. Technetium-99m-tetrofosmin in dipyridamole-stress myocardial SPECT imaging: intraindividual comparison with technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1995 Nov; 36 (11): 2009-15.
27. Flotats A, Carrio I, Estorch M, Berna L, Catafau AM, Mari C, Ballester M. Nitrate administration to enhance the detection of myocardial viability by technetium-99m tetrofosmin single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997 Jul; 24 (7): 767-73.
28. Galassi AR, Azzarelli S, Lupo L, Mammana C, Foti R, Tamburino C, Musumeci S, Giuffrida G. Accuracy of exercise testing in the assessment of the severity of myocardial ischemia as determined by means of technetium-99m tetrofosmin SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2000 Nov-Dec; 7 (6): 575-83.
29. Georgoulas P, Demakopoulos N, Kontos A, Xaplanteris P, Thomadakis K, Mortzos G, Karkavitsas N. Myokard-Perfusionsszintigraphie mit 99m-Tetrofosmin: Ein Vergleich mit der koronaren Angiographie. *Nuklearmedizin* 1996 Oktober; 35 (5): 153-5.
30. Georgoulas P, Demakopoulos N, Kontos A, Xaplanteris P, Xydis K, Fezoylidis I. Early post-stress pulmonary uptake of 99mTc tetrofosmin during exercise (SPECT) myocardial perfusion imaging: correlation with haemodynamic, perfusion and function parameters. *Nucl Med Commun* 2006; 27 (2): 119-26.
31. Glover DK, Ruiz M, Yang JY, Smith WH, Watson DD, Beller GA. Myocardial 99mTc-tetrofosmin uptake during adenosine-induced vasodilatation with either a critical or mild coronary stenosis: comparison with 201Tl and regional myocardial blood flow. *Circulation* 1997 Oct 7; 96 (7): 2332-8.
32. Gremillet E, Champailier A. Comparative myocardial uptake of technetium-99 m sestamibi and technetium-99m tetrofosmin one hour after stress injection. *Eur J Nucl Med* 1998 Nov; 25 (11): 1502-10.
33. Gunning MG, Anagnostopoulos C, Knight CJ, Pepper J, Burman ED, Davies G, Fox KM, Pennell DJ, Ell PJ, Underwood SR. Comparison of 201Tl, 99mTc-tetrofosmin, and dobutamine magnetic resonance imaging for identifying hibernating myocardium. *Circulation* 1998 Nov; 98 (18): 1869-74.
34. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without



- known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905-914.
35. Hamada S, Nakamura S, Sugiura T, Nishiue T, Watanabe J, Hatada K, Miyoshi H, Baden M, Iwasaka T. Accuracy of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in the detection of spontaneous recanalization in patients with acute anterior myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 2001 Mar; 28 (3): 326-33.
  36. Hamilton GW, Trobaugh GB, Ritchie JL, Gould KL, DeRouen TA, Williams DL. Myocardial Imaging With 201Thallium: An Analysis Of clinical Usefulness Based on Bayes' Theorem. *Seminars in Nuclear Medicine* 1978; 8 (4): 358-364.
  37. He ZX, Iskandrian AS, Gupta NC, Verani MS. Assessing coronary artery disease with dipyridamole technetium-99m-tetrofosmin SPECT: a multicenter trial. *J Nucl Med* 1997 Jan; 38 (1): 44-8.
  38. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, Herman SD, Daher E, Ahlberg AW, Baron JM, Mendes de Leon CF, Rizzo JA, Wackers FJ. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998 Apr; 31 (5): 1011-7.
  39. Hendel RC, Parker P, Wackers FJ, Rigo P, Lahiri A, Cload P, Zaret BL. Tetrofosmin Study Group. Is interpretation of myocardial perfusion scans more consistent with Tc-99m-tetrofosmin than Tl-201? *Circulation* 1993; 88: 1440.
  40. Hermann HJ, Ohmstede A. *Nuklearmedizin*. Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 5. Aufl., 2004: 182-3.
  41. Highley B, Smith F, Smith T. Technetium-99m-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]ethane: human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med* 1993; 34: 30-38.
  42. Hurwitz GA, McLaughlin DS, Slomka PJ. Comparing the image quality of myocardial perfusion agents in the clinical laboratory: small test groups and large reference populations. *Nucl Med Commun* 2000 Oct; 21 (10): 907-15.
  43. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: Analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1477-86.
  44. Ito Y, Uehara T, Fukuchi K, Tsujimura E, Hasegawa S, Nishimura T. Comparison of dual-isotope acquisition of 201Tl and 99Tcm-tetrofosmin for the detection of ischaemic heart disease and determination of the optimal imaging time of 99Tcm-tetrofosmin. *Nucl Med Commun* 1998 Feb; 19 (2): 119-26.
  45. Jain D, Wackers FJ, Mattera J, McMahon M, Sinusas AJ, Zaret BL. Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin: myocardial perfusion imaging

- agent: implications for a one-day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993 Aug; 34 (8): 1254-9.
46. John-Leps G, Leps W. *Klinische Pharmakologie*. Thieme, Stuttgart, New York, 15. Aufl., 2003: 114-5.
  47. Kauffmann G, Moser E, Sauer R. *Radiologie, Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 257.
  48. Kaul S. The role of capillaries in determining coronary blood flow reserve: implications for stress-induced reversible perfusion defects. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 694-700.
  49. Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y, Morita K, Sakurai M, Tamaki N. Significance of reduced uptake of iodinated fatty acid analogue for the evaluation of patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2001 Dec; 38 (7): 1888-94.
  50. Kawana M, Krizek H, Porter J, Lathrop KA, Charleston D, Harper PC. Use of <sup>199</sup>Tl as a potassium analog in scanning. *JNM* 1970; 11: 333.
  51. Kelly JD, Forster AM, Higley B, Archer CM, Booker FS, Canning LR, Chiu KW, Edwards B, Gill HK, McPartlin M. Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1993; 34: 222-227.
  52. King MA, Tsui BM, Pan TS. Attenuation compensation for cardiac single-photon emission computed tomographic imaging: Part 1. Impact of attenuation and methods of estimating attenuation maps. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 513-524.
  53. Kinoshita N, Sugihara H, Adachi Y, Nakamura T, Azuma A, Kohno Y, Nakagawa M. Assessment of transient left ventricular dilatation on rest and exercise on Tc-99m tetrofosmin myocardial SPECT. *Clin Nucl Med* 2002 Jan; 27 (1): 34-9.
  54. Kirsch CM, Doliwa R, Büll U, Roedler HD. Detection of Severe Coronary Heart Disease with Tl-201: Comparison of Resting Single Photon Emission Tomography with Invasive Arteriography. *J Nucl Med* 1983; 24: 761-767.
  55. Kluge R, Sattler B, Seese A, Knapp WH. Attenuation correction by simultaneous emission-transmission myocardial single-photon emission tomography using a technetium-99m-labelled radiotracer: impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1107-1114.
  56. Kranert WT, Hör G. Strahlenexposition bei Herzuntersuchungen. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH. *Kardiologische Nuklearmedizin*. Ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg, 1997.
  57. Kula M, Tutus A, Abaci A, Oguzhan A, Arslan SM, Ergin A. Comparison between rest technetium-99m-tetrofosmin and rest-redistribution thallium-

- 201 SPECT in stable patients with healed myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 2001 Dec; 22 (12): 1317-24.
58. Kula M, Tutus A, Unal S, Topsakal R, Ergin A. Technetium-99m-tetrofosmin imaging with incremental nitroglycerin infusion to detect severely ischaemic but viable myo-cardium: a comparative study with thallium-201. *Nucl Med Commun* 2003; 24 (9): 987-94.
  59. Kurihara H, Nakamura S, Hatada K, Takehana K, Hamada S, Watanabe J, Yuyama R, Mimura J, Sugiura T, Iwasaka T. Early prediction of regional functional recovery in reperfused myocardium using single-injection resting quantitative electrocardiographic gated SPET. *Eur J Nucl Med* 2002 Apr; 29 (4): 458-64.
  60. Küttler T, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer, München, Jena, 17. Aufl., 1996: 115.
  61. Laßmann M, Schneider P, Reiners Chr. Moderne nuklearmedizinische Diagnostik mit leistungsfähigen Gammakameras. *electromedica* 1998; 2: 43-51.
  62. Leide S, Diemer H, Ahlgren L, Mattsson S. In vivo distribution and dosimetry of Tc-99m mibi in man. In: Watson EE, Schlafke-Stelson AT. Proceedings of 5th international radiopharmaceutical dosimetry symposium. Oak Ridge Associated Universities, CONF 910529. 1992: 483-497.
  63. Leppo. The physiological basis of myocardial perfusion. In: Myocardial perfusion imaging. An update. (Medicine Publishing Foundation Series, 34). Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1994: 7-12.
  64. Leps W, Lohr M. Innere Medizin. Thieme, Stuttgart, New York, 14. Aufl., 2003: 218.
  65. Lind P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Plöb J, Gomez I. Nuklearmedizinische Diagnostik in der Kardiologie: Myokardszintigraphie. *J Kardiologie* 1994; 1 (2): 7-20.
  66. Lippert H. Lehrbuch Anatomie. Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 5. Aufl., 2000: 217.
  67. Lohr M. Pathophysiologie, Pathobiochemie. Thieme, Stuttgart, New York, 12. Aufl., 2001: 198.
  68. Mahmood S, Gunning M, Bomanji JB, Gupta NK, Costa DC, Jarritt PH, Swanton H, Ell PJ. Combined rest thallium-201/stress technetium-99m-tetrofosmin SPECT: feasibility and diagnostic accuracy of a 90-minute protocol. *J Nucl Med* 1995 Jun; 36 (6): 932-5.
  69. Matsunari I, Taki J, Tonami N. Sequential strategy using multimodality viability tests: does it work? *J Nucl Med* 2002; 43: 803-805.
  70. Meleca MJ, McGoron AJ, Gerson MC, Millard RW, Gabel M, Biniakiewicz D, Roszell NJ, Walsh RA. Flow versus uptake comparisons of thallium-201 with technetium-99m perfusion tracers in a canine model of myocardial ischemia. *J Nucl Med* 1997 Dec; 38 (12): 1847-56.

71. Metz, CE. Basic Principles of ROC Analysis. *Seminars in Nuclear Medicine* 1978; 8 (4): 283-298.
72. Mieres JH, Shaw LJ. Stress Myocardial Perfusion Imaging in the Diagnosis and Prognosis of Women with Suspected Coronary Artery Disease. *Cardiology in Review* 2003 Nov/Dec; 11 (6): 330-336.
73. Montz R, Perez-Castejon MJ, Jurado JA, Martin-Comin J, Esplugues E, Salgado L, Ventosa A, Cantinho G, Sa EP, Fonseca AT, Vieira MR. Technetium-99m tetrofosmin rest/stress myocardial SPET with a same-day 2-hour protocol: comparison with coronary angiography. A Spanish-Portuguese multicentre clinical trial. *Eur J Nucl Med* 1996 Jun; 23 (6): 639-47.
74. Moragas G, Gonzalez JM, Buxeda M, Domenech FM, Ortega D, Castell J. Stress and rest myocardial SPET quantification with <sup>201</sup>Tl and <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin: a comparison. *Nucl Med Commun* 1998 Jul; 19 (7): 633-40.
75. Münch G, Neverve J, Matsunari I, Schroter G, Schwaiger M. Myocardial technetium-99m-tetrofosmin and technetium-99m-sestamibi kinetics in normal subjects and patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 1997 Mar; 38 (3): 428-32.
76. Nakajima K, Taki J, Shuke N, Bunko H, Takata S, Hisada K. Myocardial perfusion imaging and dynamic analysis with technetium-99m tetrofosmin. *J Nucl Med* 1993 Sep; 34 (9): 1478-84.
77. Naruse H, Daher E, Sunusas. Quantitative Comparison of Planar and SPECT Normal Data Files of Thallium-201, Technetium-99m-Sestamibi, Technetium-99m-Tetrofosmin and Technetium-99m-Furifosmin. *J Nucl Med* 1996; 37: 1783-8.
78. Niederstadt J, Doering T, Erdinger L. *Allgemeinmedizin, Hygiene, Medizinische Statistik und Informatik*. Thieme, Stuttgart, New York, 6. Aufl., 2003: 245.
79. Patton, FF. Introduction to Clinical Decision Making. *Seminars in Nuclear Medicine* 1978; 8: 273-282.
80. Paul AK, Hasegawa S, Yoshioka J, Tsujimura E, Yamaguchi H, Tokita N, Maruyama A, Xiuli M, Nishimura T. Exercise-induced stunning continues for at least one hour: evaluation with quantitative gated single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1999 Apr; 26 (4): 410-5.
81. Peace RA, McKiddie FI, Staff RT, Gemmell HG. Comparison of methods for quantification of transient ischaemic dilation in myocardial perfusion SPET. *Nucl Med Commun* 2000 Oct; 21 (10): 971-6.
82. Peng NJ, Mar GY, Liu CP, Jao GH, Lee D, Liang HL, Tsay DG, Chen CC, Liu RS. Does inadequate exercise lower the accuracy of myocardial perfusion scintigraphy? *Nucl Med Comm* 2001; 22: 625-9.
83. Pfennig G, Klewe-Nebenius H, Seelmann-Eggebert W. *Karlsruher Nuklidkarte*. Karlsruhe, 6. Aufl., Dezember 1998.

84. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Delmon L, Holman BL, Marsh JD, Jones AG. Effect of metabolic inhibition on Technetium-99m-MIBI kinetics in cultured chick myocardial cells. *J Nucl Med* 1990; 31: 464-472.
85. Platts EA, North TL, Pickett RD, Kelly JD. Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. I: Uptake into isolated adult rat ventricular myocytes and subcellular localization. *J Nucl Cardiol* 1995 Jul-Aug; 2 (4): 317-26.
86. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *American Heart Journal* 1989; 117: 211-221.
87. Ravizzini GC, Hanson MW, Shaw LK, Wong TZ, Hagge RJ, Pagnanelli RA, Jain D, Lima HS Jr, Coleman RE, Borges-Neto S. Efficiency comparison between 99m Tc-tetrofosmin and 99m Tc-sestamibi myocardial perfusion studies. *Nucl Med Commun* 2002 Mar; 23 (3): 203-8.
88. Rigo P, Leclercq B, Itti R, Lahiri A, Braat S. Technetium-99m-tetrofosmin myocardial imaging: a comparison with thallium-201 and angiography. *J Nucl Med* 1994 Apr; 35 (4): 587-93.
89. Sacchetti G, Inglese E, Bongo AS, Aina F, Brambilla M, Baroli A, Cernigliaro C, Dellavesa P, Pittaluga E, Rudoni M. Detection of moderate and severe coronary artery stenosis with technetium-99m tetrofosmin myocardial single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997 Oct; 24 (10): 1230-6.
90. Sasao H, Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, Takahashi T, Miyamoto K, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Quantification of limited augmentation of myocardial (99m)Tc-tetrofosmin uptake at exercise in stable coronary artery disease. *Nucl Med Commun* 2001 Sep; 22 (9): 955-62.
91. Schäfers M. Methoden und klinische Anwendung der Nuklearkardiologie: Positionsbericht. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 3-13.
92. Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin*. Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 3. Aufl., 1997: 175.
93. Schmidt R, Thews G, Lang F. *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag, Berlin, 28. Aufl., 2000: 498-502.
94. Schulman DS, Lazar JM, Ziady G. Right ventricular thallium-201 kinetics in pulmonary hypertension: relation to right ventricular size and function. *J Nucl Med* 1993; 34: 1695-700.
95. Sessler MJ, Geck P, Maul FD, Hör G, Munz DL. New Aspects of Cellular Thallium Uptake:  $\text{Ti}^+ \text{-Na}^+ \text{-2Cl}^-$ -Cotransport Is the Central Mechanism of Ion Uptake. *Nuklearmedizin* 1986; 25: 24-27.
96. Shanoudy H, Raggi P, Beller GA, Soliman A, Ammermann EG, Kastner RJ, Watson DD. Comparison of technetium-99m tetrofosmin and thallium-201 single-photon emission computed tomographic imaging for detection of myocardial perfusion defects in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998 Feb; 31 (2): 331-7.

97. Sinusas AJ, Shi Q, Saltzberg MT, Vitols P, Jain D, Wackers FJ, Zaret BL. Technetium-99m-tetrofosmin to assess myocardial blood flow: experimental validation in an intact canine model of ischemia. *J Nucl Med* 1994 Apr; 35 (4): 664-71.
98. Smith F, Smith T, Gemmell H. Phase I study of Tc-99m diphosphine (P53) for myocardial imaging. *J Nucl Med* 1991; 32: 967.
99. Soman P, Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Lahiri A. Enhanced detection of reversible perfusion defects by Tc-99m sestamibi compared to Tc-99m tetrofosmin during vasodilator stress SPECT imaging in mild-to-moderate coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001 Feb; 37 (2): 458-62.
100. Sridhara B, Braat S, Rigo P, Itti R, Cload P, Lahiri A. Comparison of myocardial perfusion imaging with technetium-99m Tetrofosmin versus thallium-201 in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1015-1019.
101. Sridhara B, Sochor H, Rigo P, Braat S, Itti R, Martinez-Duncker D, Cload P, Lahiri A. Myocardial single-photon emission computed tomographic imaging with technetium 99m tetrofosmin: stress-rest imaging with same-day and separate-day rest imaging. *J Nucl Cardiol* 1994 Mar-Apr; 1 (2 Pt 1): 138-43.
102. Strauer BE. Die quantitative Bestimmung der Koronarreserve zur Diagnostik koronarer Durchblutungsstörungen. *Internist* 1977; 18: 579-587.
103. Strauss WH, Miller DD, Wittry MD, Cerqueira MD, Garcia EV, Iskandrian AS, Schelbert HR, Wackers FJ. Procedure Guideline for Myocardial Perfusion Imaging 2.0. *J Nucl Med* 1998; 39: 918-923.
104. Sullo P, Cuocolo A, Nicolai E, Cardei S, Nappi A, Squame F, Covelli EM, Pace L, Salvatore M. Quantitative exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial tomography for the identification and localization of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1996 Jun; 23 (6): 648-55.
105. Takahashi N, Reinhardt CP, Marcel R, Leppo JA. Myocardial uptake of 99mTc-tetrofosmin, sestamibi, and 201Tl in a model of acute coronary reperfusion. *Circulation* 1996 Nov; 94 (10): 2605-13.
106. Takeishi Y, Takahashi N, Fujiwara S, Atsumi H, Takahashi K, Tomoike H. Myocardial tomography with technetium-99m-tetrofosmin during intravenous infusion of adenosine triphosphate. *J Nucl Med* 1998 Apr; 39 (4): 582-6.
107. Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, Torizuka T, Tadamura E, Yonekura Y, Okuda K, Nohara R, Sasayama S, Konishi J. Myocardial tomography using technetium-99m-tetrofosmin to evaluate coronary artery disease. *J Nucl Med* 1994 Apr; 35 (4): 594-600.
108. Thorley PJ, Ball J, Sheard KL, Sivananthan UM. Evaluation of 99Tcm-tetrofosmin as a myocardial perfusion agent in routine clinical use. *Nucl Med Commun* 1995 Sep; 16 (9): 733-40.

109. van Eck-Smit BL, Poots S, Zwinderman AH, Bruschke AV, Pauwels EK, van der Wall EE. Myocardial SPET imaging with <sup>99</sup>Tcm-tetrofosmin in clinical practice: comparison of a 1 day and a 2 day imaging protocol. *Nucl Med Commun* 1997 Jan; 18 (1): 24-30.
110. Vliegen. Assessment of myocardial viability with scintigraphic techniques and magnetic resonance imaging: new attainments? In: van der Wall EE. *What's new in cardiac imaging?* Kluwer Acad 1992: 467-8.
111. Widding A, Hesse B, Gadsboll N. Technetium-99m sestamibi and tetrofosmin myocardial single-photon emission tomography: can we use the same reference data base? *Eur J Nucl Med* 1997 Jan; 24 (1): 42-5.
112. Woldman S, McQuiston A, Ng A, Martin W, Hutton I. Exercise <sup>201</sup>Tl/rest <sup>99</sup>Tcm-tetrofosmin myocardial perfusion imaging: a convenient protocol for the assessment of coronary disease. *Nucl Med Commun* 1996 Apr; 17 (4): 317-24.
113. Wright DJ, Williams SG, Lindsay HS, Sheard KL, Thorley PJ, Sivananthan UM. Assessment of adenosine, arbutamine and dobutamine as pharmacological stress agents during (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: a randomized study. *Nucl Med Commun* 2001 Dec; 22 (12): 1305-11.
114. Yong TK, Chambers J, Maisey MN, Fogelman I, Clarke SE. Technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion scan: comparison of 1-day and 2-day protocols. *Eur J Nucl Med* 1996 Mar; 23 (3): 320-5.
115. Younès A, Songadele JA, Maublant J, Platts E, Pickett R, Veyre A. Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. II: Uptake into isolated adult rat heart mitochondria. *J Nucl Cardiol* 1995 Jul-Aug; 2 (4): 327-33.
116. Zaret BL, Rigo P, Wackers FJ, Hendel RC, Braat SH, Iskandrian AS, Sridhara BS, Jain D, Itti R, Serafini AN. Myocardial perfusion imaging with <sup>99m</sup>Tc tetrofosmin. Comparison to <sup>201</sup>Tl imaging and coronary angiography in a phase III multicenter trial. Tetrofosmin International Trial Study Group. *Circulation* 1995 Jan; 91 (2): 313-9.
117. Zimmermann R, vom Dahl J, Schäfers M, Schwaiger M. Positionsbericht nuklearkardiologischer Diagnostik – Update. *J Kardiologie* 2002; 91: 88-92.
118. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53: 627-32.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren/innen und Dozenten/innen:

|                          |  |
|--------------------------|--|
| in Marburg:              | Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Behr, Berndt, Bertelanffy, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Ernst, Feuser, Geus, Gotzen, Grau, Griss, Gudermann, Happle, Hasilik, Höffken, Hofmann, Jungclas, Klenk, Klose, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Lang, Lenz, Lill, Lippert, Mandrek, Moll, Mueller, Müller, Neubauer, Oertel, Opitz, Petz, Pfeiffer, Prinz, Ramaswamy, Remschmidt, Renz, Richter, Rothmund, Sahmland, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schreiber, Schüffel, Seyberth, Sommer, Steiniger, Sure, Suske, v. Garrel, Weihe, Werner, Wolf |
| in Fulda:                | Repp   |
| in Clausthal-Zellerfeld: | v. Gerstenbergk-Helldorff  |
| in Kassel:               | Faß, Feige, Fischer, Kuhn, Neunzner, Pausch, Plum, Wolf  |



## Danksagungen

Herrn Prof. Dr. T. M. Behr danke ich für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas zur Erlangung des Doktorgrades, für die hilfreiche Beratung und die Anregungen bei der Fertigstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. H. Höffken für das außergewöhnliche Engagement während der gesamten Arbeitszeit. Bemerkenswert war die Hilfe bei der Einarbeitung in die Thematik, beim Aufbau der Datenbank sowie beim klinischen Teil der Arbeit.

Des Weiteren gebührt mein Dank Herrn Dr. T. Schurrat, Dipl.-Physiker in der Abteilung für Klinische Nuklearmedizin, für die computertechnische Unterstützung und für die Einarbeitung in das Programm MyoSpect®.

Den Mitarbeitern der Abteilung für Klinische Nuklearmedizin möchte ich Danke sagen für die freundliche Unterstützung, besonders Fr. Wirth.

Ferner bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie, der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. B. Maisch) für die gute Zusammenarbeit und die Überlassung der kardiologischen Daten, besonders Prof. Dr. J. R. Schäfer, PD Dr. Grimm und PD Dr. Herzum.

Ferner sage ich Danke meinen Eltern, Barbara Eckert, Martin Salfer und Lars Reichert für ihre Mühe und Geduld.